

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА

ПРИЈЕМА		23.09.2024	
Орг. јед.		ПРЕДНОСТ	
05	3212		

ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА УДРУЖЕНИХ СА НЕПОВОЉНИМ ИСХОДИМА ЛЕЧЕЊА КОД ИНВАЗИВНЕ КАНДИДИЈАЗЕ		
Кандидат	Светлана Поповић		
Ментор	Проф Весна Беговић Купрешанин		
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	16.09.2024. године		

Овим потврђујем да је наведена докторска дисертација оригинална и представља резултат оригиналног рада докторанта. Такође, потврђујем да су поштована академска правила при цитирању и навођењу извора. Подударане текста у највећем делу, које није последица цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, односи се на претходно публиковане резултате у истраживањима која су имала примењену исту или сличну методологију, као и на резултате који су проистекли из истраживања спроведеног у оквиру ове докторске дисертације. Највеће подударање (3%) је везано за сажетак и добијене резултате публикованог рада који је проистекао из рада на овој дисертацији и објављен је годину дана раније. Остала подударања су у опсегу до 1% (укупно 3%).

Овај извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за одбрану може наставити.

Датум

23.09.2024. године

ПОТПИС МЕНТОРА

проф Весна Беговић Купрешанин

Vesna Begovic Kupresanin

АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА УДРУЖЕНИХ СА НЕПОВОЉНИМ ИСХОДИМА ЛЕЧЕЊА КОД ИНВАЗИВНЕ КАНДИДИЈАЗЕ

Бу Светлана Поповић



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Светлана Р. Поповић

**АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА УДРУЖЕНИХ СА
НЕПОВОЉНИМ ИСХОДИМА ЛЕЧЕЊА КОД ИНВАЗИВНЕ
КАНДИДИЈАЗЕ**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Svetlana R. Popović

**ANALIZA FAKTORA RIZIKA UDRUŽENIH SA NEPOVOLJNIM
ISHODIMA LEČENJA KOD INVAZIVNE KANDIDIJAZE**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Svetlana R. Popović

**RISK FACTOR ANALYSIS ASSOCIATED WITH UNFAVORABLE
TREATMENT OUTCOMES IN INVASIVE CANDIDIASIS**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024.

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор
Име и презиме: Светлана Поповић
Датум и место рођења: 24.06.1968. Постојна
Садашње запослење: лекар специјалиста инфектолог
Докторска дисертација
Наслов: Анализа фактора ризика удружених са неповољним исходима лечења код инвазивне кандидијазе
Број страница: 70
Број слика: 21 табела и 5 слика
Број библиографских података: 142
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија, Београд, Србија
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: проф.др.сци.мед. Весна Беговић-Купрешанин, Медицински факултет, Универзитет одбране
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације:
IV-03-172/15, датум 21.3.2023 године

Identifikaciona stranica doktorske disertacije

Autor
Ime i prezime: Svetlana Popović
Datum i mesto rođenja: 24.06.1968.Postojna
Sadašnje zaposlenje: lekar specijalista infektolog,VMA
Doktorska disertacija
Naslov: Analiza faktora rizika udruženih sa nepovoljnim ishodima lečenja kod invazivne kandidijaze
Broj stranica: 70
Broj slika: 21 tabela, 5 slika
Broj bibliografskih podataka: 142
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija
Naučna oblast (UDK): medicina
Mentor: prof.dr sci.med.Vesna Begović-Kuprešanin,Medicinski fakultet, Univerzitet odbrane
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-172/15, datum 21.3.2023, godine

Identifikaciona stranica doktorske disertacije na engleskom jeziku

Author
Name and surname:Svetlana Popović
Date and place of birth:24.06.1968,Postojna
Current employment: MD,Infectious disease specialist,Military Medical Academy
Doctoral Dissertation
Title:Risk factor analysis associated with unfavourable treatment outcomes in invasive candidiasis
No. of pages: 70
No. of images: 21 Tables and Figures 5
No. of bibliographic data: 142
Institution and place of work: Military Medical Academy,Belgrade, Serbia
Scientific area (UDK):medicine
Mentor: prof.dr sci. med.Vesna Begović-Kuprešanin, Faculty of medicine, University of defence
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:
IV-03-172/15, date 21.3.2023

ЗАХВАЛНИЦА

Истраживање представљено у овом докторату је урађено у Војномедицинској академији у Београду, Србија.

Велику захвалност изражавам својој менторки, проф. др Весни Беговић Купрешанин на несебичној помоћи при изради ове докторске дисертације. Она је њеним знањем, упорношћу и пре свега љубављу према медицини дала подстрек да започнемо овај пројекат и да га завршимо управо онако како смо заједно желеле. Хвала на указаном поверењу, отворености и искрености. Овај наш заједнички пројекат је обележио мој лични и професионални развој.

Захваљујем свим члановима Комисије на подрици и на корисним сугестијама током израде и прегледа Дисертације.

Захваљујем се проф. Слободану Јанковићу.

Захваљујем се Ирени и Зорану на помоћи при техничкој изради дисертације.

Напошетку, највећу захвалност током израде ове Дисертације дугујем својој породици.

САДРЖАЈ:

1. УВОД	1
1.1. Инвазивне гљивичне инфекције	1
1.2. Инвазивна кандидијаза	2
1.2.1. Епидемиологија	2
1.2.2. Етиологија	3
1.2.3. Патогенеза	3
1.2.4. Клиничка слика	4
1.2.5. Дијагноза	6
1.2.6. Терапија	8
1.3. Фактори ризика за настанак и исход инвазивне кандидијазе	9
2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	10
2.1. ХИПОТЕЗЕ	10
2.2. ЦИЉЕВИ	10
3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ	12
3.1. Дизајн студије	12
3.2. Студијска популација	12
3.3. Студијски узорак	12
3.4. Испитиване варијабле	12
3.5. Снага и величина узорка	13
3.6. Статистичка анализа података	13
4. РЕЗУЛТАТИ	15
4.1. Збирни налаз	15
4.2. Демографске карактеристике испитиване популације	18
4.3. Могући фактори ризика за неповољан исход инвазивне кандидијазе	20
4.4. Испитивање фактора ризика за смртни исход код болесника са инвазивном кандидијазом-мултиваријантна регресиона анализа	31
5. ДИСКУСИЈА	33
6. ЗАКЉУЧЦИ	45
РЕФЕРЕНЦЕ:	46

САЖЕТАК

Увод/Циљ: Најчешћа инвазивна гљивична инфекција код људи је инвазивна кандидијаза. Болест се испољава као кандидемија, а могу бити захваћени унутрашњи органи са развојем сепсе и септичног шока. Познавање фактора који доводе до морбидитета и mortalитета ових болесника је од великог значаја. Циљ нашег истраживања је био да истражимо факторе повезане са смртним исходом болесника са инвазивном кандидијазом, који су лечени у нашој установи.

Метод: Ретроспективна кохортна студија је спроведена у Војномедицинској академији у Београду, Србија, током 2008 - 2021 године. Истраживањем је обухваћено 145 болесника, мушкараца и жена, старијих од 18 година, са доказаном дијагнозом инвазивне кандидијазе. Демографија, коморбидитети, примена терапијских процедура, антибиотици, антифунгални третман и исход су упоређени између умрлих и преживелих болесника са инвазивном кандидијазом. Резултати су анализирани применом, *Mann Whitney U* теста, *Studentov t-testa* и моделом униваријантне и мултиваријантне регресионе статистичке анализе.

Резултати: Анализом резултата смо установили да су главни узрочници смрти и исхода код болесника са инвазивном кандидијазом, дијабетес меллитус (прилагођено OR 6.886; CI 2.608-18.178; $p=0.000$) и хемотерапија (прилагођено OR 6.826; 95% CI: 2.037-22.866; $p=0.002$). Дијабетес мелитус и хемотерапија повећавају ризик за смртни исход 7 пута у поређењу са базалним ризиком, док механичка вентилација, повећава ризик за смртни исход око 3 пута (прилагођено OR: 3,056; 95% CI: 1,132-8,253; $p=0,012$).

Закључак: Рано откривање и идентификација узрочника инвазивне кандидијазе омогућава оптималан третман, посебно код имунокомпромитованих болесника. Евидентирање фактора ризика за неповољан исход и брз почетак одговарајуће терапије, повећава преживљавање ових болесника.

Кључне речи: гљивична инфекција, инвазивна кандидијаза, дијабетес мелитус, смрт

SUMMARY

Introduction/aim: The most common invasive fungal infection in humans is invasive candidiasis. The disease manifests as candidemia, and internal organs may be affected with the development of sepsis and septic shock. Knowledge of the factors leading to morbidity and mortality in these patients is of great importance. The aim of our study was to determine the factors associated with death in patients with invasive candidiasis treated at our institution.

Methods: A retrospective cohort study was conducted at the Military Medical Academy in Belgrade, Serbia, between 2008 and 2021. The study included 145 patients, men and women, older than 18 years, diagnosed with invasive candidiasis. Demographic data, comorbidities, use of therapeutic procedures, antibiotics, antifungal treatment and outcomes were compared between deceased and surviving patients with invasive candidiasis. Results were analyzed using the Mann-Whitney U test, Student's t-test, and univariate and multivariate statistical regression analysis model.

Results: Analysis of the results showed that the main causes of death in patients with invasive candidiasis were diabetes mellitus (adjusted OR 6.886; CI 2.608-18.178; $p=0.000$) and chemotherapy (adjusted OR 6.826; 95% CI: 2.037-22.866; $p = 0.002$). Diabetes mellitus and chemotherapy increased the risk of death by 7-fold compared to the baseline risk, while mechanical ventilation increased the risk of death by 3-fold (adjusted OR: 3.056; 95% CI: 1.132-8.253; $p=0.012$).

Conclusion: Early detection and identification of the causative agent of invasive candidiasis enables optimal treatment, especially in immunocompromised patients. The detection of risk factors for an unfavorable course and the rapid initiation of appropriate therapy increases the survival of these patients.

Keywords: fungal infection, invasive candidiasis, diabetes mellitus, death

1.УВОД

1.1. Инвазивне гљивичне инфекције

Инвазивне гљивичне инфекције (ИГИ) су пре четири деценије признате као значајан патоген и веома брзо су заузеле значајано место у савременој медицини [1]. Инвазивна гљивична болест је по живот опасна инфекција са високим морталитетом, која може да захвати стерилне просторе и ткива готово свих органа [2]. Тропизам гљивица је променљив и оне могу инфицирати различите типове ћелија. Наиме, један гљивични патоген може да инфицира више ткива истог болесника, у зависности од имунолошког статуса домаћина, као и да претрпи морфолошке промене током инфекције [3].

Инциденца инвазивних микоза је у порасту, посебно међу имунокомпромитованим и хоспитализованим болесницима са озбиљним основним болестима. Ове инфекције се деле у две широке категорије, опортунистичке и ендемске. Најважнији узрочници опортунистичких микоза су *Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus sp.*, а најчешће ендемске микозе изазивају *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* и *Blastomyces dermatitidis* [4].

Многи фактори су допринели појави ИГИ, првенствено због значајног пораста броја болесника који су на имуносупресивној терапији. То су пацијенти са трансплантираним органима, на хемиотерапији и болесници са вишеструким хируршким интервенцијама. Са појавом епидемије вируса хумане имунодефицијенције (HIV), све већом употребом антибиотика широког спектра, гликокортикоида и применом различитих врста инвазивних процедура и медицинских уређаја током дуготрајних хоспитализација дошло је до значајног повећања инциденце системских или дубоких микоза [5]. Глобални акциони фонд за гљивичне инфекције (GAFFI) је указао на велики број фокалних гљивичних обољења код болесника и са очуваним имуним системом, као и да сваке године више од милион људи ослепи због гљивичног кератитиса [3]. Процењује се да преко триста милиона људи на свету годишње болује од тешких гљивичних инфекција, од којих 1,5 милион умире [6].

Просечна инциденца ИГИ у Сједињеним Америчким државама (САД) током 2006-2015 је била 27,2/100 000 годишње [6], нешто више него што је објављено у Француској у периоду од 2001-2010. године (20,3/100000 случајева годишње) [7] и Великој Британији (14,1/100 000) [8]. Такође је примећен пораст инциденце на годишњем нивоу од 1% током периода истраживања у Француској, што сугерише да се брза појава ИГИ примећена у претходне две деценије можда стабилизовала [7, 9]. Инциденца се значајно повећала за кандидемију, инвазивну аспергилозу (ИА) и мукормикозу. Интересантно је да се инциденца за пнеумоније *Pneumocystis jirovecii* смањила међу пацијентима са HIV, али се повећала код пацијената који нису заражени HIV. Такође, показано је да се инциденца кандидемије и ИА повећала код болесника са хематолошким малигнитетима и хроничном бубрежном инсуфицијенцијом [10].

Морталитет код ИК се креће од 10- 15%, а код ИА од 42 – 64% код критично оболелих пацијената [11]. Други аутори пријављују стопу морталитета код ИК од 27,6% [9]. Велики пораст у смртности од ИГИ се јавио код болесника са хематолошким малигнитетима и SARS CoV-2 инфекцијом током 2020-2021 у поређењу са претходним годинама [12].

Клиничке манифестације ИГИ се крећу од благих или субклиничких, али и до животно угрожавајућих инфекција, које нису специфичне. Такође су и радиографски

налази неспецифични, а биофунгални маркери нису пресудни за дијагнозу ИГИ. Коначна дијагноза се базира на култури гљивица и/или микроскопском прегледу узорака. У неким ситуацијама се стога продужава време за постављање дијагнозе или се дијагноза пропусти [13]. Све то заједно чини да су ИГИ велики здравствени проблем, који карактерише висок морбидитет и морталитет. ИГИ се јављају међу широким спектром пацијената који нису заражени HIV и стога би требало да буду главни приоритет јавног здравља. Најчешћа ИГИ је ИК и она представља четврту болничку инфекцију крви по својој учесталости.

1.2. Инвазивна кандидијаза

Инвазивна кандидијаза је најчешће заступљена ИГИ са инциденцом од 55.2%. Она представља четврту болничку инфекцију по учесталости [7]. Клиничке манифестације ИК се крећу од кандидемије са минималним симптомима до стања септичког шока са морталитетом и до 70% случајева. Узрочник ИК је *Candida species* (*Candida sp.*), која је уобичајени, коменсални организам и налази се у микробиоти коже и црева. Може се открити на слузокожи здравих људи код 50 до 70% особа.

Када се наруши цревна или кожна баријера долази до продора *Candida sp.* у крвоток или друге стерилне просторе и настаје ИК. Предуслов за настанак инфекције ИК је абнормална колонизација *Candidom sp.*. Сам појам кандидијазе је веома широк и односи се на инфекције коже, слузокоже, али и солидних органа проузрокованих гљивицама из рода *Candida sp.* и јавља се у било ком узрасту. Термин ИК се пре свега односи на инфекцију крвотока и назива се и кандидемија [7]. То није један клинички ентитет, већ представља синдром са више различитих клиничких манифестација, које потенцијално могу да захвате све органске системе. Свака *Candida sp.* поседује своје јединствене карактеристике, инвазивни потенцијал, вируленцију и осетљивост на антимикотике [14].

1.2.1. Епидемиологија

Постоји значајна географска различитост у преваленци *Candida sp.*. Најзаступљенија је и даље *Candida albicans*, како у популацији одраслих, тако и код деце. Последњих деценија се региструје пораст кандидемије која није изазвана *Candida albicans* и њена преваленца је углавном детерминисана различитим факторима. То су локални терапијски водичи за антигљивичну терапију, појединачни фактори ризика и клонске епидемије, односно епидемије које укључују *Candida sp.*, који је јединствен у датом региону [15].

У САД и северозападној Европи, друга најчешћа врста је *Candida glabrata*. Она је истовремено и чешћа у популацији старијих од 60 година и популацији болесника са трансплантираним солидним органима. У Латинској Америци, јужној Европи, Индији, Пакистану, заступљене су *Candida parapsilosis* и *Candida tropicalis*. *Candida crusei* је једна од пет најважнијих сојева, а најчешће се налази код пацијената са хематолошким малигнитетима, који су примали антифунгалну профилаксу леком Fluconasol. Глобални тренд који је веома забрињавајући, је појава *Candida auris* [15].

1.2.2. Етиологија

Термин *Candida sp.* је додељен гљивама које немају јасан и дефинисан полни циклус. Најчешћи узрочници инвазивних гљивичних инфекција потичу од гљивица рода *Candida sp.*. Приближно око 8% болничких инфекција крви је проузроковано *Candida sp.*. Пет врста квасница које се најчешће повезују са ИК су *C.albicans* са 65.3% и *C.glabrata* 11.3%, и у мањем проценту *C.tropicalis* 7.2%, *C.parapsilosis* 6.0%, *C.crusei* 2.4% [16].

Candida albicans је најбоље проучавана врста. Њена вируленција је повезана са преласком на филаментозне облике (хифе и псеудохифе). Иако постоје различита мишљења, сматра се да су хифе веома важан фактор вируленције, јер могу да нападну и оштете епителне и ендотелне ћелије, избегавајући макрофаге, након процеса фагоцитозе [16].

1.2.3. Патогенеза

Како је *C.albicans* најзаступљенији узрочник ИК, патогенеза ће бити објашњена кроз њен приказ. Прелазак са комменсализма на опортунизам је повезан са индукцијом кључних фактора вируленције. Постоје три главна стања, која предиспонирају ИК. Први је дуготрајна употреба антибиотика широког спектра, што резултира повећањем броја *Candida sp.* и колонизације у цревима. Антибиотици изазивају селективну предност *Candida sp.* у односу на бактерије, као комменсалне врста цревне микробиоте. Комменсалне бактерије имају значајну улогу у индукцији продукције анти-*Candida sp.* заштитног фактора из слузокоже, што на крају омогућава *Candida sp.* напредовање [16].

Други предиспонирајући фактор је нарушавање цревне и кожне баријере мукозитисом изазваног цитотоксичним дејством хемиотерапије, хируршким интервенцијама у абдомену или перфорацијама. Такође је од великог значаја присуство медицинских уређаја тзв. медицинских хардвера. Све то заједно омогућава комменсалној *Candida sp.* да продре са мукокутаних површина у крвоток и изазове ИК [17].

Трећи фактор је патогена имуносупресија. То се пре свега односи на неутропенију изазвану хемиотерапијом и кортикостероидима. Овај трећи предиспонирајући фактор нарушава урођену имунолошку одбрану у ткивима и тиме омогућава лакши продор *Candida sp.* у крвоток, ткива и органе, као што су јетра, слезина, бубрези, срце, кости, очи и мозак [17]. За разлику од кандидијазе слузокоже у којој су Т-лимфоцити, Th-17, кључни за одбрану домаћина, ефикасан имунитет током ИК се ослања на фагоците, неутрофиле, моноците, макрофаге, дендритске ћелије, а не на лимфоците [17].

Постоји неколико особина *C.albicans* које су од кључног значаја за развој опортунизма. То се пре свега односи на температурно прилагођавање, способност адхезије и инвазије, затим нутрицијентна аквизиција, избегавање имунолошких механизма и на крају толеранција на лекове [17]. Унутар црева, *Candida albicans* инхибира раст доминантних бактеријских родова изазивајући локалну инфламацију [18]. Присуство *Candida sp.* у цревима је код већине људи асимптоматско, а болест се јавља са поремећајем хомеостазе домаћина и/или ендogene микробиоте. Недавно истраживање је доказало да примена бета-лактамских антибиотика изазива ослобађање пептидогликанских подјединица, што индукује развој и инвазију хифа у цревима [19]. Такви поремећаји изазвани антибиотском терапијом, абнормалности имуног система, промене у микробиому или интегритету мукокутане баријере омогућавају *Candida sp.* да постане опортунистички патоген.

Candida albicans показује низ стања ћелијског раста, које јој омогућава присуство и постојаност у различитим ткивима сисара. Овакве фенотипске варијације ћелија, од квасца ка хифалним облицима су веома важне за продор кроз мукозне мембране ка дубоким ткивима. Значај морфогене транзиције од квасца до хифе показује чињеница да су нефиламентирани сојеви *Candida albicans* авирулентни [20].

Чињеница да *Candida glabrata* и *Candida auris* нису у стању да стварају филаменте, указује да филаментација није предуслов за патогенезу код врста *Candida*. Поред тога и сојеви *Candida tropicalis* и *Candida parapsilosis* имају такву структуру да испољавају фенотипове хиперфиламентације, а показало се да имају значајно мањи афинитет за органе током *in vitro* инфекције. Недавни извештаји су показали да су метаболичка прилагодљивост и побољшана конидација довели до појачане пролиферације гљивица, што је повећало вируленцију сојева са недостатком филамената у мишијем моделу системске кандидијазе, када су коришћени мали гљивични инокуланти. Занимљиво је да су сојеви без филамената остали ослабљени током интраперитонеалне инфекције миша. Запажено је такође да *Candida albicans* производи филаменте у бубрегу миша, током системске кандидијазе, али се филаменти не региструју у јетри и слезини. Ова ткивно специфична склоност стварања филамената корелира са способношћу слезине и јетре да контролишу инфекцију, за разлику од бубрега, који није у стању да контролише пролиферацију гљивица [21]. Ова запажања наглашавају критичан допринос трансформације квасца у хифе у вируленцији *C. albicans* и појачавају значај ћелијских интринзичких и ткивно специфичних фактора животне средине у одређивању морфолошких типова *C. albicans* у различитим местима и условима [21]. Адхезија, инвазија и оштећење ћелија домаћина су такође значајан фактор патогености *C. albicans*, која може да колонизује од ткива и слузокоже домаћина до медицинских уређаја и инструмената. У ткиву ћелије квасца *C. albicans* приањају на епител или ендотел и покрећу процес елонгације хифа са продирањем у ћелије домаћина, долази до индуковане ендцитозе и активне пенетрације *C. albicans*. Током системске инфекције, активна пенетрација омогућава приступ преко крвних судова, одакле гљивичне ћелије стижу до удаљених места. Све то на крају резултира дисеминованом болешћу [22].

Сам процес формирања хифа, као предуслов за пенетрацију праћен је и експресијом протеина. Кандидализин је новооткривени пептидни токсин хифа, који представља главну детерминанту вируленције *C. albicans*. У високим концентрацијама кандидализин ступа у интеракцију са ћелијским мембранама и при том формира структуре сличне порама, што резултира оштећењем мембране и на крају долази до брзе некрозе ћелија. Такође хифе доводе и до формирања ендцитне вакуоле, са високом концентрацијом кандидализина, који потенцира оштећења на ћелијама усне дупље. Кандидализин је битан фактор и за активацију мукозних и ткивно-специфичних системских одговора [23].

Метаболичка адаптација и нутритивна аквизиција су фактори вируленције *C. albicans*, која је развила стратегију за слабо доступне микронутритивне. Један од суштински важних фактора вируленције током ИК је метаболизам гвожђа. Доказано је да током ИК долази до поремећаја хомеостазе гвожђа, која доводи до промене рада бубрега, а манифестује се акумулацијом гвожђа у медули, док на нивоу кортекса леукоцитарни инфилтрати формирају зоне без гвожђа око гљивичних лезија [24].

1.2.4. Клиничка слика

ИК се може поделити на два примарна синдрома, кандидемију и дисеминивану кандидијазу. Кандидемија је инфекција крвотока *Candida sp.* и сматра се болничком

инфекцијом. Карактерише је вишедневна фебрилност, која не реагује на антибиотску терапију, могућа мултиорганска инфекција, дуг период присуства интраваскуларних катетера и присуство кључних фактора ризика за настанак ИК.

Дубоке инфекције органа узроковане *Candida sp.* генерално се посматрају као део синдрома дисеминиване кандидијазе и могу захватити један или више органа [25].

Постоје и други облици кандидемије без инвазивне болести. Таква стања укључују кандидијазу повезану са интраваскуларним катетером. Овај клинички ентитет обично брзо реагује након уклањања катетера и примене антифунгалне терапије.

Следећи клинички ентитет који се може јавити је супуративни тромбофлебитис, који се јавља у случајевима продуженог присуства катетера централне вене. Манифестује се грозницом и упорном кандидемијом успркос одговарајућој антифунгалној терапији и уклањању катетера. Ово стање може прогредирати у сепсу и септички шок [26].

У последње време се повећала учесталост гљивичног ендокардитиса. Најчешћи узрочници су *Candida albicans* и *Candida parapsilosis* у преко 60% случајева. Углавном су захваћени митрални залиски. Ендокардитис може настати егзогеним путем, током операције или ендogene због хематогене дисеминације током инвазије у крвоток *Candida sp.* Овај тип ендокардитиса је повезан са четири фактора ризика: интравенска употреба хероина, хемотерапија, протетски залиски и продужена употреба централних венских катетера (CVK). У клиничкој слици може се открити читав спектар манифестација, укључујући повишену телесну температуру, која не реагује на антимикуробне лекове, хипотензију, шок, нове шумове и велике септичке емболије на главним органима, што је главна карактеристика гљивичног ендокардитиса [27].

Дисеминована кандидијаза је често повезана са вишеструким инфекцијама дубоких органа или једног органа. Нажалост, хемокултуре су негативне у чак 40 до 60% случајева код пацијената са дисеминованом кандидијазом. У клиничкој слици доминира фебрилност која не реагује на антимикуробну терапију и често је једини симптом. Ово стање води у сепсу или септички шок.

Candida endophthalmitis се јавља у два облика, као ендогени и егзогени. Егзогени облик настаје као последица случајног или патрогеног оштећења ока и инокулације организма из околине. Ендогени ендофталмитис настаје као резултат хематогене дисеминације. Утврђен је код око 10% пацијената са документованом кандидемијом. Недавно су студије показале смањење инциденце ендофталмитиса проузрокованог *Candidom sp.*, што је вероватно последица повећане свести о овој компликацији и започињања ране или емпиријске антифунгалне терапије. Хематогени ендофталмитис је маркер дисеминоване кандидијазе [28]. Кандидијаза бубрега је често последица дисеминоване кандидемије и обично се дијагностикује на обдукцији [29]. Инфекције CNS узроковане *Candida sp.* су веома ретке, тешко се доказују, али се могу наћи код болесника који су дуго хоспитализовани у одељењима интензивног лечења [30].

Мускулоскелетне инфекције *Candida sp.* су некада биле веома ретке, али то више није случај. Најчешће су локализоване у пределу колена и кичменог стуба и последица су операција. Инфекције костију доњих екстремитета се јављају код болесника млађих од 20 година, кичменог стуба и параспинални апсцес у одраслој доби, а равне кости могу бити захваћене у било којој старосној доби. Грудна кост најчешће бива иницифана постоперативно након кардиохируршке операције [31].

Компликација дисеминоване кандидијазе настаје присуством *Candida arthritis*, и честа је након траума или директне инокулације у току операције, као и применом ињекције стероида. Већина случајева је акутна и почиње као гнојни синовитис, од којих висок проценат случајева напредује до остеомијелитиса. Такође, *Candida arthritis* након имплантације протеза није неуобичајен налаз. Остеомијелитис настаје такође ендогеним или егзогеним путем. Егзогена инфекција је последица директне инокулације организма

током операције, трауме или ињекције стероида. Ендогени облик настаје као компликација дисеминоване кандидијазе. У већини случајева услед хематогеног расејавања захваћени су кичмени дискови и тела пршљенова, са развојем дисцитиса. Остале захваћене кости укључују бутну кост, лопатице и проксимални хумерус. Забележени су и костохондритиси гљивичне етиологије. Често су повезани са болом локализованим у захваћеној регији [32].

Candida miozitis је неуобичајен патоген, али је често повезан са дисеминованом кандидијазом. Већина болесника је неутропенична са присутним болом у мишићима [33]. Миоперикардитис и перикардитис су обично последица хематогеног ширења и кандидемије, а ретко последица директног ширења из грудне кости или једњака. Јављају се као дифузни апсцеси расејани по миокарду окружени нормалним ткивом срца. Код болесника са дисеминованом кандидијазом учесталост *Candida sp.* миоперикардитиса је документована чак до 50% случајева [34]. *Candida peritonitis* је повезан са операцијама гастроинтестиналног тракта, перитонеалном дијализом и перфорацијама органа у абдомен. Она има тенденцију да остане локализована, ширећи се у крвоток само у 15% случајева [35]. *Candida cholecystitis* се ретко јавља и повезана је са бактеријским холангитисом. Углавном се дијагностикује током оперативног лечења узимањем култура ткива [35, 36].

1.2.5. Дијагноза

Последње смернице донете консензумом за постављање дијагнозе ИК [37] подразумевају:

1. Детекцију гљивице хистопатолошки у ткивима, цитопатолошка детекција или директна микроскопија
2. Позитивну културу узорка из стерилних простора
3. PCR метода за доказивање *Candida sp.*
4. Позитиван налаз хемокултуре

Кандидемија као најчешће дијагностикована инвазивна гљивична инфекције доводи до дисеминоване кандидијазе у око 50% случајева услед хематогене дисеминације [38].

Култура *Candida sp.* постају позитивне са концентрацијом од 1 cfu/ml показујући високу ефикасност у откривању одрживих *Candida* ћелија [39].

Најлакши тест за дијагнозу ИК је хемокултура, иако је ефикасност овог теста ниска. *Candida sp.* је изолована из крви код 21% до 71% пацијента са ИК, а која је доказана аутопсијом [40]. Осетљивост ове методе се може повећати процесом понављања узорковања крви и узимањем веће запремине [41]. Међутим, главни недостатак ове дијагностичке процедуре је дугачак временски период до добијања налаза. То доводи до кашњења у започињању терапије и повећања морталитета. Такође, у случају кандидемије са *Candida meningitism* у популацији новорођенчади, крв и културе ликвора су углавном стерилни што чини још један недостатак ове методе [42]. Ове чињенице говоре у прилог давања значаја другим анализама, као што су позитивна уринокултура, тромбоцитопенија и повишена вредност CRP, као предикторима кандидемије код одојчади [43].

Узорак за културе се узима директно из промена у ткивима или органима, и оне су негативне у око 50% пацијената са ИК. Могући разлози за то су ниска концентрација, неуједначена дистрибуција живих ћелија и мала величина узорка.

Истовремено су овакве процедуре и веома ризичне и контраиндиковане, јер се углавном ради о веома тешким пацијентима, са озбиљним коморбидитетним обољењима [39].

Идентификација етиолошких агенса ИК је веома важан корак у дијагностичким процедурама због пре свега велике различитости врста *Candida*, интритичне или стечене резистенције за одређене врсте. Са развојем савремене таксономије микроорганизама засноване на филогенији, секвенцирању и ласерској десорпцији-јонизацији, уз помоћ матрикса (MALDI TOF), уведена је масена спектрометрија у лабораторијску праксу. Ова молекуларна метода је способна да тачно идентификује *Candida sp.*. Техника се заснива на поређењу генерисаних јединствених спектралних отисака тестиране гљивице са базом масених спектра. Пружа тачност, способна је да идентификује изолат *Candida sp.* до нивоа врсте за мање од 15 минута. Истовремено, метод је исплатив и не захтева скупе реагенсе [44].

Некултурелне лабораторијске технике подразумевају детекцију анти *Candida* антитела и *Candida* антигена - манан у серуму, β - 2-д глукан, такозване биофунгалне маркере. Први тестови који су уведени у праксу били су имуни тестови, који су у стању да открију манан и анти-манан антитела. Осетљивост и специфичност обе методе, које су коришћене истовремено није прелазила 65% [45].

Висок ниво антитела се може открити код болесника са претходним *Candida sp.* инфекцијама, без истовремене ИК, посебно у случајевима аутоимунских и имунокомпромитованих стања.

Повећање титра антитела може имати већи значај за дијагностику кандидијазе. Потребно је урадити два узорка за две недеље, тако да ни овај приступ не омогућава рану дијагностику инфекције. Такође, обе методе нису довољно дискриминативне у дијагностици ИК. Америчка администрација за храну и лекове (FDA), није одобрила детекцију антитела за дијагностику ИК [45]. Детекција β - 2 -д глукана, једињења ћелијског зида *Candida sp.* се користи као фунгални биомаркер ИК са осетљивошћу од 92% и специфичношћу од 81% за дијагностику ИК. Главни недостатак ове методе је присуство β - 2-д глукана и у другим гљивама, укључујући *Aspergillus sp.* и *Pneumocystis jirovecii*, што ову методу чини непоузданом. Ипак, висока негативна предиктивна вредност овог теста помаже у искључивању дијагнозе ИК. FDA је одобрила тест за ИК и препоручује се као тест за дијагнозу вероватне ИК. Коначно, комбинација два теста β 2-d глукана и прокалцитонина препоручује се у дијагностици ИК [46].

CAGTA тест који се заснива на детекцији антитела на присуство *C. albicans* се препоручује за разликовање инфекције од колонизације, открива антитела на мицелије гљива у серуму. Показује променљиву осетљивост од 53% до 74% и специфичност од 57% до 92%, са нижом осетљивошћу на non-albicans *Candida*. Комбинација различитих некултурелних тестова, нпр. CAGTA, β 2- d глукана или манан антиген тестова, има већу предиктивну вредност од појединачних тестова. Показало се да је корисна за доношење одлука о прекиду непотребне употребе антифунгалне терапије код сумње на ИК [46, 47]. PCR метода омогућава идентификацију *Candida sp.*. Иако су PCR тестови веома ефикасни у дијагностици вирусних и бактеријских обољења, њихова поузданост је мала у дијагностици ИК. Разлог за то је вероватно мањи број *Candida* ћелија у крви и широка дистрибуција гљивица у телу, као и сличност између DNK човека и гљивица [48].

Ипак, даљи развој PCR тестова би могао да повећа стопу откривања ИК. Данас постоји велики број комерцијалних тестова који омогућавају детекцију DNK *Candida sp.* из узорка крви, ако што су PCR, PCR са масеном спектрометријом, електроспреј јонизацијом, секвенцирањем или T2 NMR. Овај последњи тест је познат као T2 *Candida* панел, T2 bisistems, Lakington, MA, SAD са вредностима осетљивости и специфичности

од 91.1%. Тест је одобрен од FDA и укључен је на листу некултуралних метода за дијагностику вероватне ИК и откривање *C.albicans*, *C.glabrate*, *C.parapsilosis* и *C. crusei* [49].

1.2.6. Терапија

Терапија која се примењује у лечењу ИК је сложена по избору и по дужини примене, персонализована и базирана на смерницама ECIL-6 (European Conference on interferons in Leukemia) и EORTIC (European Organization for research and treatment of cancer) [50]. Антифунгална терапија се примењује се као профилакса, емпиријска, превентивна и директна терапија.

1. Профилакса

Индикација за профилаксу против *Candida sp.* су ограничене. Препоручује се за пацијенте са хематолошким малигним болестима, као што су примаоци алогене трансплантације хематопоетских ћелија током неутропеничне фазе или за пацијенте са акутном леукемијом и продуженом неутропенијом након хемиотерапије. Тренутни лекови избора су из групе азола, Flusconazol или Posakonazol и они се примењују код болесника са трансплантираним матичним ћелијама хематопоезе у пострансплантационом периоду [49, 50]. Улога антифунгалне профилаксе код не-хематолошких карцинома је контраверзна и требала би да буде ограничена на високоризичне пацијенте, као што су пацијенти са компликованим абдоминалним операцијама [49].

2. Емпиријска и превентивна терапија

Антифунгална терапија се може започети емпиријски код пацијената са ризиком од ИК који имају сепсу или превентивно у случају позитивних фунгалних биомаркера у серуму, као што је бета 2 -d глукан. У овим ситуацијама је потребно да се изабере антифунгални лек, који обезбеђује широку покривеност најзаступљеније *Candida sp.*, према локалним епидемиолошким препорукама. Тренутно се лечење ослања на ехинокандине, каспофунгин, анидалафунгин и микафунгин као емпиријску терапију, или терапију прве линије и азоле као терапију друге линије. Триаколи као што је Voriconazol и Amfotericin B се могу користити у посебним случајевима [41].

3. Циљана терапија

Ехинокандини су лекови првог избора за лечење ИК према последњим смерницама. Оно што забрињава је појава мултирезистентних врста, као што је *C.glabrata* и *C.auris*. У том смислу напредак у развоју антифунгалних лекова обећава нове перспективе у терапијском приступу ИК. То се посебно односи на нова три антифунгална лека, који су још увек у фази клиничког испитивања, Rezafungin, Ibrexasfungin, Fosfanogepiks. Ови нови антифунгални лекови су веома важни због њихове прихватљиве биорасположивости и великог интервала између доза, односно интермитентне примене (интравенска примена Rezafungin је једном недељно). Овакав вид лечења омогућава и амбулантно лечење [41, 50].

Важно је напоменути да су нови терапијски приступи усмерени на развој стратегије побољшања имунолошког одговора. Нове студије, које су у току, показале су обећавајуће резултате у примени интерферон гама, као додатна терапија стандардним антифунгалним агенсима [51, 52].

1.3. Фактори ризика за настанак и исход инвазивне кандидијазе

Фактори ризика за настанак и исход ИК се могу поделити у две групе, фактори везани за домаћина и фактори повезани са лечењем у болничким условима. Водећи фактори ризика везани за домаћина су имуносупресивна терапија, неутропенија, старост и погоршање клиничког стања због присуства коморбидитета [42].

Најчешћи ризици повезани са здравственом заштитом су дуг боравак у болници или у јединици интензивног лечења (ЈИЛ) [53].

Фактори ризика који су повезани са дуготрајним боравком у јединици интензивне неге пре свега укључују употребу инвазивних интервенција и колонизацију [54]. Колонизација *Candida sp.* је фактор ризика која последњих година има све већи значај. Откривање колонизације у било ком делу тела је само фактор ризика, а не болест и не треба започињати лечење [55].

У литератури су описане многобројне студије које укључују болеснике из интензивне неге и које имају за циљ одређивање фактора ризика за настанак ИК. Истраживање које су спровели Лерои и сарадници је укључивало 180 интензивних одељења у Француској, приказало је као факторе ризика, хируршке интервенције, механичку вентилацију, лечење антибиотском терапијом, неутропенију, хематолошке малигнитете и солидне туморе [56]. Студија спроведена у Грчкој од 2001. до 2005. године је идентификовала употребу гликокортикоида, присуство CVK и кандидурију као факторе ризика за настанак инфекције врстама које нису соја *albicans* [57]. Слична студија спроведена је и у САД између 1995. и 2005. године, која је показала да су трајање терапије Flukonazolom и катетеризација централне вене значајан фактор ризика за развој кандидемије [58].

Национална проспективна студија из Аустралије, спроведена током од 2001. до 2005. године је укључивала 50 одељења интензивне неге. Као значајне факторе ризика за настанак non-*albicans* ИК, ова студија је идентификовала претходну системску антифунгалну терапију, хируршке интервенције на гастроинтестиналном тракту, старосну доб и употребу лекова [59]. У другој студији која је испитивала факторе ризика код пацијената са кандидемијом у болницама у Италији у периоду од 2004. до 2005. две универзитетске болнице у Италији, укупна дужина боравка у болници, присуство CVK, тотална парентерална исхрана (TPN) и хронична бубрежна инсуфицијенција су идентификовани као фактори ризика за настанак ИК [60].

Може се закључити да су фактори ризика за настанак ИК, како за одрасле тако и за децу, хематолошки малигнитети и солидни тумори, неутропенија, бубрежна инсуфицијенција, тешки акутни панкреатитис, трансплантација органа, дуг период хоспитализације у ЈИЛ, висок APACHE II скор, хемодијализа, употреба антибиотика широког спектра, употреба антимицотика, присуство CVK, механичка вентилација, TPN, употреба имуносупресивних лекова, колонизација са врстама *Candida* и хируршке процедуре.

На основу сопственог искуства у лечењу инвазивних гљивичних инфекција код болесника са применом имуносупресивне терапије, хемиотерапије, после великих хируршких интервенција у абдомену, уочили смо факторе који могу утицати на развој ИК, као и на смртни исход. Обзиром на све већи број ових болесника, а због све учесталије појаве гљивичних инфекција и уочених проблема, истраживање смо базирали на откривање више фактора ризика у популацији болесника са ИК, као и њихову међусобну интеракцију.

2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Основни циљ докторске тезе је да се на одговарајућем узорку пацијената са ИК испита значајност и квантификује утицај раније потврђених фактора ризика за релапс или смртни исход, као и да се открију нови фактори ризика. На основу искуствених сазнања и запажања из вишегодишње клиничке праксе, поставили смо следеће радне хипотезе:

2.1. ХИПОТЕЗЕ

1. Примарна хипотеза студије је да присуство дијабетес мелитуса тип 1 или 2, је чинилац који је независно удружен са појавом смртног исхода код болесника са инвазивном кандидијазом.
2. Секундарне хипотезе студије су следеће:

1. Механичка вентилација, имуносупресивна терапија, централни венски катетер, дужа употреба антибиотика, многостуке операције у абдомену и повишена температура значајно утичу на учесталост смртног исхода код болесника са инвазивном кандидијазом;
2. Дијабетес мелитус, механичка вентилација, имуносупресивна терапија, централни венски катетер, дужа употреба антибиотика, многостуке операције у абдомену и повишена температура значајно утичу на учесталост релапса код болесника са инвазивном кандидијазом;
3. Учесталост смртног исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом је значајно већа код болесника старих 65 година и више;
4. Учесталост смртног исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом је већа код пацијената код којих је централни венски катетер извађен у року краћем од 24 сата по настанку инфекције;
5. Неутропенија, старосна доб и прописивање више од 3 антибиотика ступају у међусобне интеракције на начин да остварују неповољан, синергистички ефекат и доводе до повећања смртности пацијената са инвазивном кандидијазом;
6. Учесталост смртног исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом лечених ван јединица интензивног лечења је већа у односу на болеснике у јединицама интензивног лечења;

За реализацију наведених радних хипотеза постављени су следећи циљеви истраживања:

2.2. ЦИЉЕВИ

1. Примарни циљ студије је да докаже да је присуство дијабетес мелитуса тип 1 или 2 чинилац, који је независно удружен са појавом смртног исхода код болесника са инвазивном кандидијазом
2. Секундарни циљеви студије су да испита следеће:

1. Да ли механичка вентилација, имуносупресивна терапија, централни венски катетер, дужа употреба антибиотика, многостуке операције у абдомену и повишена температура значајно утичу на учесталост смртног исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом;
2. Да ли дијабетес мелитус, механичка вентилација, имуносупресивна терапија, централни венски катетер, дужа употреба антибиотика, многостуке операције у

абдомену и повишена температура значајно утичу на учесталост релапса код пацијената са инвазивном кандидијазом

3. Да ли је учесталост смртог исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом већа код пацијената старих 65 година и више;

4. Да ли је учесталост смртог исхода код пацијената са инвазивном кандидијазом већа код пацијената код којих је централни венски катетер извађен у року од 24 и 48 сати по настанку инфекције и да ли постоји разлика у исходу болесника односу на време екстракције централног венског катетера.

5. Да ли неутропенија, старосна доб и прописивање више од 3 антибиотика имају синергистички ефекат на повећање смртности пацијената са инвазивном кандидијазом.

6. Да ли боравак ван интензивне неге значајно повећава стопу смртности и релапс инвазивне кандидијазе у односу на болеснике лечене у интензивној нези.

3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ

3.1. Дизајн студије

Ретроспективни кохортни дизајн студије је примењен у овом истраживању. Основ за студијску популацију су чинили хоспитализовани болесници код којих је дијагностикована ИК у Војномедицинској академији (ВМА) у Београду од 01.01.2008. до 31.12. 2021. године. У студији је анализирано 145 болесника са дијагнозом ИК. Унутар ове кохорте је издвојена подгрупа болесника који су преминули и она је чинила групу случајева. Остали болесници у кохорти, који су преживели, чинили су контролну групу, тако да је истраживање било дизајнирано по типу угњеждене у кохорту студије случај-контрола (nested-case control study). На сличан начин су анализирани други, секундарни исходи студије, као што је нпр. релапс болести. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора ВМА у Београду (Седница Етичког одбора ВМА одлука број 56/2019/24.06.2019. год).

3.2. Студијска популација

1. У студију су укључени болесници који су лечени у некој од хируршких или интернистичких клиника, јединицама интензивног лечења ВМА, старости преко 18 година, оба пола, болесници са потврђеном дијагнозом ИК - доказан изолат било које врсте гљивице рода *Candida sp.* у хемокултури или у стерилним просторима или ткивима, болесници са вероватном дијагнозом ИК – позитиван налаз радиолошких претрага и маркера инвазивне гљивичне инфекције (манан). *BACT/ALERT* систем је коришћен за изолацију гљива из хемокултуре и перитонеалне течности. Микроорганизми су диференцирани помоћу *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Mass Spectrometer* (MALDI-TOF-MS) и *VAITEC*. Узорци серума за *Candida* специфична антитела и *Candida* специфичан антиген - манан су рађени ензим везаним имуносорбент тестом (*ELISA*).

2. Критеријуми за неукључивање болесника у студију су: непотпуна медицинска документација, удружене инвазивне гљивичне инфекције *Candidom* и другим гљивицама, као и касно започињање антигљивичне терапије.

3.3. Студијски узорак

Студијски узорак је био консекутиван. Укључени су сви болесници који су имали ИК и били хоспитализовани у наведеном временском периоду у ВМА. Подаци су прикупљени из историја болести и електронског информационог система, укључујући и рачун за болничко лечење, ретроспективним увидом. Изворни подаци су биле дефинисане одговарајуће студијске варијабле за сваког испитаника понаособ.

3.4. Испитиване варијабле

У студији су праћене варијабле које су подељене:

Примарна зависна варијабла је смртни исход, која је утврђена на основу констатације о смрти коју је у историји болести забележио ординирајући лекар.

Примарна независна варијабла је ДМ и укључује постојање дијагнозе ове болести према дијагностичким кодовима Међународне класификације болести Светске здравствене организације, верзија 10 (E10 и E11), у историји болести датог испитаника.

Секундарне зависне варијабле су биле релапс ИК (поновно дијагностиковање ИК у року од 30 дана од почетка лечења прве епизоде болести), појава накнадне компликације код болесника код кога је претходно дијагностикована ИК као што су инсуфицијенција виталног органа или хируршка интервенција и директни медицински трошкови болничког лечења.

Секундарне независне варијабле су: претходна хируршка интервенција, претходна перитонеална или хемодијализа, TRN, примена антибиотика дуже од 4 дана, примена више од 3 антибиотика, примена CVK, инвазивна и неинвазивна вентилација, кортикостероиди, имуносупресивна терапија, биолошка терапија, хемотерапија, радиотерапија, неутропенија, сепса, трансплантација солидних органа, трансплантација коштане сржи, време дијагностиковања ИГИ од почетка хоспитализације, место изоловања *Candida*-е (трахеобронхијални аспират, узорак периферне крви, узорак перитонеалне течност и друго); време замене CVK по изоловању *Candida*; врста *Candida*, налаз антибиограма, бактеријска или гљивична колонизација ткива и/или органа (повремена, трајна, одсутна), вредности биомаркера инвазивних микоза, налаз визуализационих дијагностичких претрага (радиографија плућа, компјутеризована томографија плућа и абдомена); почетак, врста, начин и дужина примене антимицотика и њихова нежељена дејства.

Збуњујуће варијабле су: пол, старост, телесна температура, болничко одељење где је болесник лечен и основна болест која је била узрок хоспитализације.

3.5. Снага и величина узорка

Величина узорка је одређена на основу значајне разлике између учесталости пацијената оболелих од дијабетеса у групи пацијената са ИК који су умрли (17.9%) и у групи оних који су преживели (4.3%), за коју је у студији Leroу-a (62) показано да је значајна. Величина узорка је израчуната помоћу програма G Power верзија 3, на основу употребе двостраног χ^2 теста, уз снагу студије од 80% и вероватноћу грешке првог типа од 0.05, и уз подједнаку алокацију пацијената по групама. На основу прорачуна произилази да је довољна величина узорка од најмање 144 болесника.

3.6. Статистичка анализа података

Добијени подаци су прво били примарно статистички обрађени дескриптивном статистиком, укупно и по групама. Цео узорак и групе су описане мерама централне тенденције (средњом вредношћу и медијаном) док је варијабилност описана стандардном девијацијом и опсегом забележених вредности. За континуирана обележја значајност између група је одређивана *Student T test* (после потврде нормалности расподеле података) или *Mann-Whitney U* тестом (у случају да дистрибуција није нормална). Категоријска обележја регистрована су путем учесталости, а значајност разлике је утврђивана применом χ^2 теста. Утицај појединачних фактора ризика на исходе пацијената са инвазивном кандидијазом је испитан прво помоћу униваријабилне бинарне логистичке регресије, да би затим тај утицај био коригован за утицаје других фактора помоћу мултиваријабилног модела бинарне логистичке регресије. Разлике у

посматраним обележјима су сматране за статистички значајне уколико је вероватноћа нулте хипотезе била већа или једнака од 0.05.

4. РЕЗУЛТАТИ

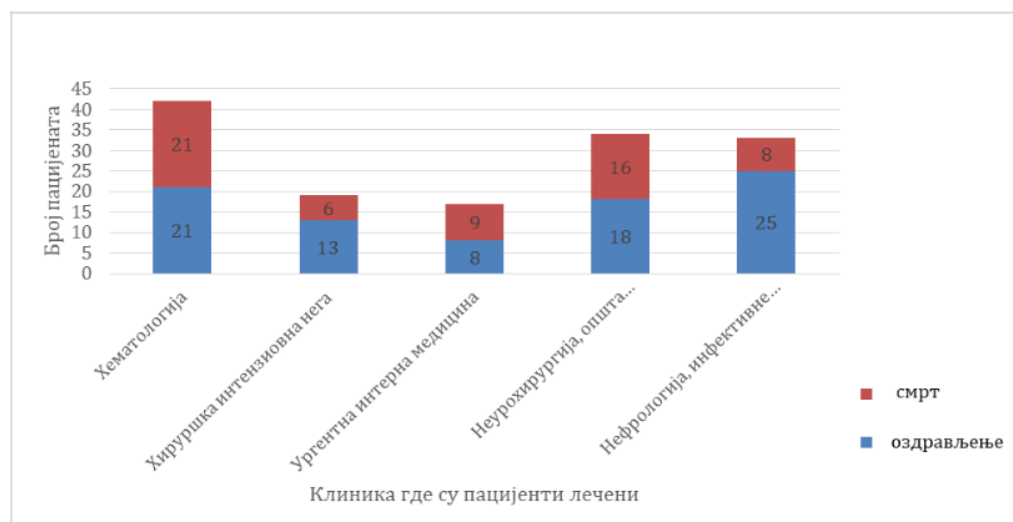
4.1. Збирни налаз

Овом студијом је обухваћено 145 болесника (70 мушкраца и 75 жена) просечне старости 53.2 ± 17.3 година, који су били хоспитализовани у ВМА у Београду од 1.01.2008. до 31.12.2021. године са дијагнозом ИК. Код 144 болесника (99,3%) болест је била доказана, а код једног вероватана (0,7%). Током хоспитализације умрло је 60 болесника (41,4%), 85 се опоравило (58,6%) и само један болесник (0,7%) је имао релапс ИК.

Болесници су лечени у ЈЛ хируршких клиника, Клиници за хематологију, ургентну интерну медицину, клиникама за хирургију и интерну медицину укључујући и инфективну клинику. Учесталост оболелих од ИК у зависности од основне болести, места лечења, као и смртност су приказани у Табели 1. Највећи број оболелих је био у Клиници за хематологију 29% (42), потом у хируршким клиникама 23,4% (34), у Клиникама за интерну медицину 22,8% (33), у ЈЛ хируршке групе 13,1% (19) и Клиници за ургентну интерну медицину 11,7% (17). Умрло је 60 (41,4%) болесника, од тога највећи број у Клиници за ургентну интерну медицину 52,9% (9) у односу на број лечених, у Клиници за хематологију 50% (21) болесника, хируршким клиникама 47,1% (16), у ЈЛ 36% (6), у интерним клиникама 24,2% (8). У односу на укупан број преминулих, највећи број умрлих 21 (35%) је лечен у Клиници за хематологију (Слика 1).

Табела 1. Учесталост болесника са ИК и смртност у односу на место лечења

Клиника где је дијагностикована ИК	Учесталост N	% узорка	Смртност N (%)
Хематологија	42	29.0%	21 (50.0%)
Хируршка интензивна нега	19	13.1%	6 (31.6%)
Ургентна интерна медицина	17	11.7%	9 (52.9%)
Неурохирургија, општа хирургија, пластична хирургија, отропедија, васкуларна хирургија, урологија	34	23.4%	16 (47.1%)
Нефрологија, инфективне болести, гастроентерологија, физикална, токсикологија, дерматологија, кардиологија	33	22.8%	8 (24.2%)
Укупно	145	100%	60 (41.4%)

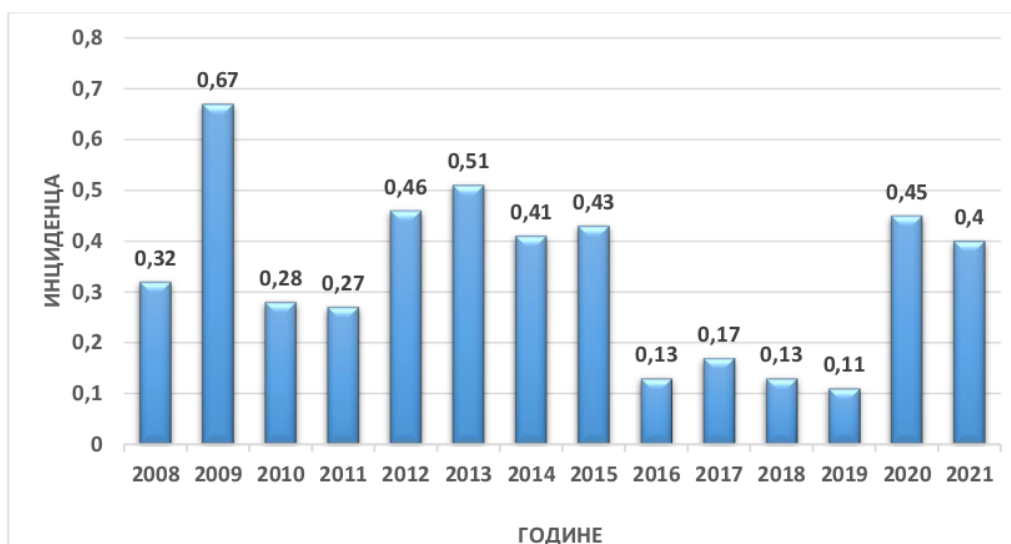


Слика 1. Учесталост болесника са ИК и смртност у односу на место лечења

У нашој установи током 14 година од 2008. године до 2021. године је укупно лечено 441241 болесника и евидентирано је 145 болесника са ИК и инциденцом 0,33 на 1000 пријема (Табела 2). Стопа инциденце оболелих од ИК по годинама на 1000 пријема је приказана у Табели 2 и Слици 2 и кретала се од 0,11 до 0,67 болесника на 1000 пријема.

Табела 2. Број, проценат оболелих од ИК и стопа инциденције на 1000 пријема по годинама

Година	болесници са ИК		Број пријема	стопа ИК/1000 пријема
	N	%		
2008	11	7,59%	34525	0,32
2009	17	11,72%	35126	0,67
2010	10	6,90%	35669	0,28
2011	9	6,21%	33668	0,27
2012	16	11,03%	34828	0,46
2013	18	12,41%	35542	0,51
2014	14	9,65%	34244	0,41
2015	14	9,65%	32283	0,43
2016	4	2,76%	31015	0,13
2017	5	3,49%	28900	0,17
2018	4	2,76%	29771	0,13
2019	3	2,07%	28520	0,11
2020	10	6,9%	22213	0,45
2021	10	6,9%	24937	0,40
Укупно	145	100%	441241	0,33



Слика 2. Инциденција болесника са ИК на 1000 пријема по годинама

4.2. Демографске карактеристике испитиване популације

Просечна старост наших испитаника је износила 53.2 ± 17.3 године и кретала се у опсегу од 17 до 89 година. Највећи број болесника 31 (21,34%) је припадао старосној групи од 45 -54 године. У овој групи се бележи и највећи број преживелих 19 (22,4%), док је највећи број умрлих био старосне доби од 65-74 године њих 13 (21,7%) (Табела 3).

Табела 3. Животно доба болесника са ИК по старосним групама

	Старосне групе								Укупно
	до 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55-64	65 - 74	75 - 84	85 и више	
Умрли са ИК	5	2	7	12	10	13	9	2	60
	8.3%	3.3%	11.7%	20.0%	16.7%	21.7%	15.0%	3.3%	100.0%
Преживели са ИК	6	13	11	19	17	12	6	1	85
	7.1%	15.3%	12.9%	22.4%	20.0%	14.1%	7.1%	1.2%	100.0%
Укупно	11	15	18	31	27	25	15	3	145
	7.6%	10.3%	12.4%	21.4%	18.6%	17.2%	10.3%	2.1%	100.0%

Наше испитанике 43 (29,7%) су чинили пацијенти старији од 65 година, а њих 102 (70,3%) су били млађи од 65 година. У групи болесника са ИК млађих од 65 година, преживело је 66 (77,6%) болесника, док је у групи старосне доби 65 и више година преживело 19 (22,4%) (Табела 4).

Табела 4. Исход болесника са ИК у односу на старост од 65 година

Болесници стари 65 година	Умрли N(%)	Преживели N(%)	Укупно N(%)
Млађи од 65 година	36 (35,29%)	66 (64,71%)	102 (70,3%)
65 година и старији	24 (55,81%)	19 (44,19%)	43 (29,7%)
Укупно	60 (41,4%)	85 (58,6%)	145 (100%)

$$\chi^2 = 5,251, df=1, p = 0.022$$

Када је у питању животна доб, старост 65 година и више значајно утиче на исход лечења болесника са ИК. Статистички значајно већи број болесника старијих од 65 година са ИК је преминуо, у односу на млађе пацијенте од 65 година ($\chi^2 = 5,251$, $df=1$, $p = 0.022$).

Полна структура испитаника показује да је у укупном узорку било 70 мушкараца (48,28 %) и 75 жена (51,72%), а у групи преминулих је био подједнак број мушкараца и жена 30 (20,69%). Није било значајне разлике у заступљености полова у посматраним групама ($p = 0.727$), што се види на Табели 5.

2

Табела 5. Полна заступљеност у групама испитаника

Група са ИК	испитанка	Пол	N (%)	p
Преживели (N=85)		Мушкарци	40 (27,59%)	p = 0.727
		Жене	45 (31,03%)	
Умрли (N=60)		Мушкарци	30 (20,69%)	
		Жене	30 (20,69%)	
Укупно (N=145)		Мушкарци	70 (48,28%)	
		Жене	75 (51,72%)	

$$\chi^2 = 0,122, df=1, p = 0.727$$

Испитивани болесници су просечно били стари 53.2 ± 17.3 године у старосном интервалу од 17 – 89 година и није било статистички значајне разлике у узрасту између полова ($p = 0.429$). Мушкарци су били просечне старости 54.3 ± 17.0 у старосном интервалу од 17 – 89, а жене су биле просечне старости 52.1 ± 17.6 у старосном интервалу од 19 – 86 (Табела 6).

2

Табела 6. Животна доб пацијената са ИК према полној структури.

	Средња вредност $\pm$ SD	p
Мушкарци (године)	54.3 $\pm$ 17.0 (17 – 89)	0.429
Жене (године)	52.1 $\pm$ 17.6 (19 – 86)	
Укупно (године)	53.2 $\pm$ 17.3 (17 – 89)	

Mann –Whitney U test

4. 3. Могући фактори ризика за неповољан исход инвазивне кандидијазе

Заступљеност мушкараца и жена у посматраним групама које смо пратили у испитиваној популацији није била статистички значајна ($p=0.72$) (Табела 5). Испитивани болесници су просечно били стари 53.2 $\pm$ 17.3 године, са тим да није било значајне разлике у узрасту између мушкараца и жена ($p= 0.429$) (Табела 6).

Од укупно 145 болесника лечених од ИК умрло је 60 (41,3%), а преживело је 85 (58,62%). Полна структура у категорији преживелих и умрлих показује да није било разлике међу испитаницима мушког и женског пола ($p = 0.727$) (Табела 7). Када је у питању животна доб, нађена је значајна разлика у просечној старости посматраних група. Преминули болесници су били старије животне доби у односу на преживеле ($T=2.049$, $df=143$; $p= 0.042$). Код наших испитаника старост је представљала фактор ризика за неповољан исход лечења ИК.

Када је у питању животна доб, старост 65 година и више, статистички значајно утиче на исход лечења болесника са ИК и као независан фактор значајно повећава вероватноћу смртног исхода ($p=0.023$) (Табела 7).

Табела 7. Демографске карактеристике у односу на припадност групи и исход болесника са ИК, униваријантна анализа

Варијабла		Испитиван а група (N = 60)		Контролна група (N = 85)		OR	95% CI	p
Пол	Мушкарци	30 (50.0%)		40 (47.1%)		1.125	0.581 2.180	- 0.727
	Жене	30 (50.0%)		45 (52.9%)				
Узраст	Мушкарци	57.7 ± 24.3		51.7 ± 25.1		0.980	0.960 0.999	- 0.044
	Жене	55.5 ± 23.3		49.9 ± 23.6				
Старији од 65 година		24 (40%)		19 (22,4%)		0,432	0.209-0.893	0,023
Млађи од 65 година		36 (60%)		66 (77,6%)				
Старост у годинама		56.7 ± 17.6, 56.0 [25]	50.7 ± 16.8, 53.0 [27]	0.042*				

*Student T test ($T=2.049$, $df=143$; $p= 0.042$), OR-Унакрсни однос (енгл. *Odds Ratio*), CI-Интервал поверења (енгл. *Confidential interval*)

Дијагноза ИК је доказана код 100% (60) умрлих болесника, а 98,8% (84) код преживелих. Код једног болесника је дијагноза била вероватна (0,7%), па се посматране групе не разликују по овом параметру ($p = 1.000$)(Табела 8). Није било ни значајне разлике по месту изолације *Candida sp.* (96,67% vs. 96,47%; $p=0.748$), јер је код 140 болесника изолат био у хемокултури. Такође није било значајне разлике у односу на место изолације у крви из периферне каниле или CVK у посматраним групама (50% vs. 52.94%; $p=0.857$). Учесталост налаза антигена *Candida*- манана ($p= 0.586$) и антитела на *Candida* ($p=0.342$) није била значајно различита у испитиваним групама (Табела 8).

Табела 8. Дијагноза ИК и карактеристике места изолације *Candida sp.* у посматраним групама

Варијабла (број%)	Умрли (N = 60)	Преживели (N = 85)	p
Инвазивна гљивична инфекција			
доказана	60 (100%)	84 (98,82%)	1.000
вероватна		1 (1,18%)	
Место изолације <i>Candida sp.</i>			
крв	58 (96,67%)	82 (96,47%)	0.748
асцитес	1 (1,67%)	2 (2,35%)	
плеурални пунктат	1 (1,67%)	0 (0%)	
Хемокултура	58 (96,67%)	82 (96,47%)	0.857
CVK	30 (50%)	45 (52.94%)	
периферне вене	28 (46,67%)	36 (42,35%)	
<i>Candida</i> антитела (да/не)	0/60	2/83	0.342
Манан (да/не)	0/60	1/84	0.586

Hi-kvadrat или Fišerov тест, према задовољеним претпоставкама

Што се тиче изолата *Candida sp.*, било је значајне разлике у изолатима *Candida parapsilosis* и *Candida glabrata* у групи преминулих ($p=0.025$)(Табела 9).

Табела 9. Изолати *Candida sp.* код болесника са ИК у посматарним групама

Тип изоловане <i>Candida</i>		Умрли N=60 (%)	Преживели N=85 (%)	p
Тип изоловане <i>Candida</i>	<i>Candida species</i>	14 (23,33%)	18 (21,18%)	0.025
	<i>Candida albicans</i>	21 (33,33%)	40 (47,06%)	
	<i>Candida glabrata</i>	7 (11,67%)	1 (1,18%)	
	<i>Candida parapsylosis</i>	17 (28,33%)	22 (25,88%)	
	<i>Candida kefiri</i>	1 (1,67%)	0 (0%)	
	<i>Candida lusitaniae</i>	0 (0%)	2 (2,35%)	
	<i>Candida sake</i>	0 (0%)	1 (1,18%)	
	<i>Candida guilliermondi</i>	0 (0%)	1 (1,18%)	
Укупно		60	85	

Fišerov test

Анализирали смо коморбидитете и одређена стања као што је неутропенија код болесника са ИК, као и њихов утицај на исход болести.

Табела 10. Присуство коморбидитета и стања код болесника са ИК у односу на исход

Fišerov test

Варијабла (број %)	Смртни исход (N = 60)	Преживели (N = 85)	p
Перитонитис (да /не)	5 (8,33%)	7 (8,23%)	0.625
Сепса (да /не)	12 (20%)	14 (16,47%)	0.585
Трансплантација солидних органа (да /не)	2 (3,33%)	1 (1,18%)	0.570
Трансплантација матичних ћелија хематопоезе (да /не)	4 (6,67%)	10 (11,74%)	0.398
Панкреатитис (да /не)	4 (6,67%)	8 (9,41%)	0.761
COVID19 (да/не)	0 (0%)	1 (1,18%)	1,000
Дијабетес мелитус (да/не)	28 (46,67%)	14 (16,47%)	0.000
Претходне хируршке операције у абдомену (да/не)	27 (45%)	43 (50,59%)	0.507
Неутропенија (да /не)	15 (25%)	18 (21,18%)	0.589

Запажа се да је заступљеност болесника са перитонитисом, ²ОТ и ТМХЋ релативно ниска у испитиваној и контролној групи. Показали смо да нема статистички значајне разлике за исход ИК у односу на присуство перитонитиса ($p=0.625$), панкреатитиса ($p=0.761$), SOT ($p=0.570$), ТМХЋ ($p=0.398$). Наше истраживање је показало да нема статистички значајне разлике за исход болесника са ИК у односу на претходне оперативне захвате у абдомену (45% vs. 50,58%; $p=0.507$), сепсу (20% vs. 16,47%; $p=0.585$) и неутропенију (25% vs. 21,18%; $p=0.589$), пошто је заступљеност оболелих у обе групе слична. Неутропенија као независан фактор ризика не повећава вероватноћу смртог исхода ($p=0.589$) (Табела 10).

Анализирајући присуство ДМ 1 или 2 код наших болесника са ИК смо установили да су 42 болесника (29,0%) имала ДМ. Добијени резултати показују да постоји статистички значајно већа заступљеност болесника са ДМ у групи умрлих у односу на контролну групу (46,7% vs. 16,47%; $p = 0.000$). Добијени подаци показују да постоји статистички значајна разлика у исходу лечења болесника са ИК у односу на присуство ДМ, који као независан фактор значајно повећава вероватноћу смртог исхода ($\chi^2=15,587$, $df=1$, $p=0.000$) што представља значајан фактор ризика за смртни исход (Табела 10).

У групи болесника са ИК и ДМ, укупно 42 (100%), умрло је 28 (66,6%), а у групи без ДМ (103=100%) умрло је 32 (31,07%), што је високо статистички значајно ($p= 0.000$) и приказано је на Табели 11.

Добијени резултати показују да постоји статистички значајно већа учесталост неповољног исхода лечења болесника са ИК у групи која је имала ДМ у односу на оболеле од ИК без ДМ (66% vs. 31,07%; $p =0.000$).

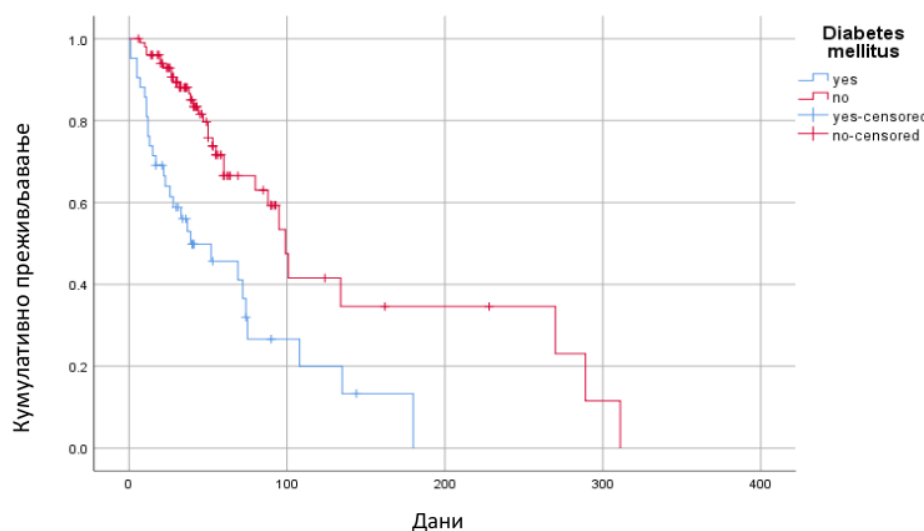
Табела 11. Заступљеност болесника са ДМ у посматраним групама и утицај на исход болесника са инвазивном кандидијазом

ДМ	Умрли N (%)	Преживели N (%)	Укупно
Присутан	28 46,7%	14 16,5%	42 29,0%
Без ДМ	32 53,3%	71 83,5%	103 71%
Укупно (N=145)	60 100%	85 100%	145 100%

$\chi^2 = 17,456$, $df = 1$, $p = 0.000$.

Криве преживљавања за болеснике са и без ДМ приказане су на Слици 3. Log-rank тест (Mantel-Cok) показао је значајну разлику у дистрибуцији преживљавања:

$\chi^2 = 17,456$, $df = 1$, $p = 0,000$.



Слика 4. Крива преживљавања за болеснике са и без ДМ

Применом униваријантне регресионе анализе је показано да ДМ тип 1/2 као независан фактор значајно повећава вероватноћу смртог исхода болесника са ИК (46,7% vs. 16,5%, OR 4,437, CI 2,064-9,539; $p=0,000$). Анализирајући болеснике са ДМ мултиваријантном логистичком регресијом, добили смо да присуство **1** ве болести као независан фактор ризика повећава смртност болесника са ИК за 7 пута (**OR 6.886**, 95% **CI 2.608-18.178**; $p= 0.000$) у односу на основни ризик (Табела 12).

Табела 12. Утицај ДМ на исход болесника са ИК, униваријантна и мултиваријантна регресиона анализа

Униваријантна анализа						Мултиваријантна анализа		
Варијабла	Испитивана група (N=60)	Контролна група (N=85)	OR	(95%CI)	p	OR прилагођен	95%CI	p*
ДМ	28 (46,7%)	14 (16,5%)	4,437	2,064-9,539	0,000	6.886	2.608 - 18.18	0.000

p* прилагођено за следеће факторе: пол, старост преко 65 година, дужина примене антибиотика, примена биолошке терапије, имуносупресивне, радиотерапије, хемиотерапије, присуство CVK, механичке вентилације, претхдне операције, примена више од 3 антибиотика и лечење у JIL.

Анализа варијабли везаних за примену терапијских процедура приказана је на Табели 13. Добијени резултати показују да нема статистички значајне разлике између групе умрлих и преживелих болесника са ИК у односу на примену MV (p= 0,120), присуство CVK и његову екстракције у року од 24 сата (p=0.954) или 48 сати (p=0,405) од почетка тегоба, присуство уринарног катетера (p=0.999), као и примена HD (p=0.132) и TPN (p=0.682).

Табела 13. Примена терапијских процедура у посматраним групама код болесника са ИК, униваријантна анализа

Варијабла (број/%)	Испитивана група (n=60)	Контролна група (n=85)	OR	95%CI	p
Механичка вентилација	34 (56,7%)	37 (43,5%)	1.696	0.871-3.305	0,120
Централни венски катетер	39 (65,0%)	62(72,9%)	0,689	0.337-1.408	0.307
Екстракција CVK року од 24 часа	13 (61,9%)	27 (62,8%)	0,963	0,328-2.825	0.954
Екстракција CVK до 48 сати	8(13,33%)	16(18,82%)	0.690	0.288-1.654	0.405
Уринарни катетер	60 (100%)	81(95,29%)	0.000	0.000-0.000	0.999
Хемодијализа	8 (13,33%)	5 (5,88%)	2.462	0.764-7.936	0.132
TPN	2 (3,33%)	4 (4,7%)	0.698	0.245-1.752	0.682

OR-Унакрсни однос (енгл. Odds Ratio), CI-Интервал поверења (енгл. Confidential interval)

Анализирањем утицаја MV на исход лечења болесника са ИК, није забележена статистички значајна разлика у процентуалној заступљености примене MV у посматраним групама (56,7% vs. 43,5%), OR 1.696; p=0.120). Посматрајући као независан фактор, утицај примене MV, на исход болесника са ИК, методом униваријантне анализе

показали смо да није било статистички значајне разлике у броју преминулих са ИК у односу на примену MV, односно да иста нема утицаја на смртни исход наших болесника ($p=0,120$) (Табела 11).

У мултиваријантној регресионој анализи везано за пол, болеснике старије од 65 година, у зависности од неколико фактора, као што је дужина примене антибиотика, примена имуносупресивне терапије, РТ, НТ присуства CVK, ДМ, претходне хируршке интервенције, лечења у ЈЛ или примена више од 3 антибиотика, примена MV значајно повећава вероватноћу смртог исхода, ($p=0,301$, Hosmer-Lemeshow 9,515, $df=8$).

У посматраној групи са ИК није било статистички значајно већег процента пацијената са пласираним CVK у односу на контролну групу (65,0% vs. 72,9%, $p=0.307$). Екстракција CVK у року од 24 сата од постављене сумње на ИК није се показала као значајан независан фактор за настанак смртог исхода (61,9% vs. 62,8%; $p=0,945$). Анализирајући исход у посматраној групи у односу на екстракцију CVK у року од 48 сати, показали смо да није било разлике у односу на исход оболелих ИК.

Уринарни катетер је био пласиран код укупно 141 болесника (100% vs. 95,89%, $p=0.999$) и није било статистички значајне разлике у односу на посматрану и контролну групу. Примена хемодијализе није утицала на повећање смртности оболелих од ИК (13,33% vs. 5,88%; $p=0.122$), као и примена TPN (3,33% vs. 4,7%; OR 0,698, CI ; $p=0.682$).

Испитивали смо примену различитих лекова и њихов утицај на исход оболелих од ИК, као што су антибиотици, антимиотици, супортивна терапија и терапија са могућим ефектом на имуни систем (радиотерапија, биолошка, хемотерапија и имуносупресивна) (Табела 14).

Табела 14. Примењени лекови и њихов утицај на исход лечења болесника са ИК

Варијабла (број/%)	Умрли (N=60)	Преживели (N=85)	OR	95% CI	p
Антибиотик широког спектра	59 (98,33%)	83 (97,64%)	0.689	0.337-1.408	0.307
Антимиотик	60 (100%)	85 (100%)	n.a.	n.a.	
Биолошка, ИС, РТ, НТ	31 (51,7%)	65 (44,8%)	0.889	0.732-1.079	0.234

n.a. – није примењиво (није могућа статистичка обрада)

Антибиотик широког спектра је примењиван са подједнаком учесталошћу у обе групе (98,33% vs. 97,64%; OR 0,689; 95% CI ; $p=0.307$) и није било значајног утицаја на исход лечења. Сличан проценат болесника је добијао више од 3 антибиотика у посматраним групама (61,9% vs. 62,8%), просечно је број примењених антибиотика био сличан у обе групе (3.7 ± 1.8 , 4 [1] vs. 3.8 ± 1.7 [2]; $p=0.715$) па није било разлике по посматраним параметрима. Такође није било разлике ни у дужини примењиваних антибиотика ($p=0.349$) (Табела 15).

Табела 15. Примена антибиотске терапије и њен утицај на исход болесника са ИК, униваријантна анализа

Варијабла (број/%)	Умрли (N=60)	Преживели (N=85)	OR	95%CI	p
Антибиотик широког спектра	59 (98,33%)	83 (97,64%)	0.689	0,337- 1,408	0.307
3 > антибиотика	13 (61,9%)	27 (62,8%)	0.963	0,328- 2.825	0,954
Дужина аб терапије	46.5±52.6,30 [47]	40.1±28.3,30 [31]	1.004	0.996 - 1.012	0.349
Број примењених антибиотика	3.7 ± 1.8, 4 [1]	3,8±1.7[2]	0.977	0.804- 1.188	0.715

OR-Унакрсни однос (енгл. Odds Ratio), CI-Интервал поверења (енгл. Confidential interval)

Антифунгалну терапију је примало је 100% болесника у посматраној и контролној групи, што није било од значаја за исход болесника као ни претходна примена антигљивичне профилаксе (65% vs. 58,2%; **OR** 1,251; CI 0,645-2,428; p=0.507). Врста примењене антифунглане терапије такође није значјнао утицала на исход оболелих од ИК (p=0.626), као и начин администрације лека. Већина болесника је добила интравенски антифунгалну терапију (95% vs. 92,94%: OR 0.830; CI 95% 0.268 - 2.571; p=0.747). Није било значаје разлике у започињању терапије (22.6 ± 46.9 vs. 18.6 ± 24.8; **OR** 1.004; CI 95% 0.994 - 1.013, p= 0.519) у сатима у односу на постављање дијагнозе ИК у посматраним групама, као и у односу на почетак симптома болести (25.5 ± 31.4 vs. 41.1 ± 97.8; **OR** 0.996; CI 95% 0.988 - 1.004, p=0.291). Дужина примене антигљивичне терапије је трајала слично у обе групе и по овом параметру није било значајне разлике у посматраној и контролној групи (19.1 ± 11.9 vs. 19.3 ± 14.0; **OR** 0.999; CI 95% 0.974 - 1.025, p= 0.953) (Табела 16).

Табела 16. Примена антифунгалне терапија у односу на испитиване групе, униваријантна анализа

Варијабла (број/%)	Умрли (N=60)	Преживели (N=85)	OR	95%CI	p
Антимикотска профилакса	39 (65 %)	50 (58,2%)	1.251	0.645-2.428	0.507
Антимикотик	60 (100%)	85 (100%)	<i>n.a</i>		
Врста антимикотика	51(85%)	76 (89,4%)	1.266	0.491 - 3.268	0.626
азоли,ехинокандини,амфотерицин Б	8 (13,3%) 1 (1,6%)	8 (9,4%) 1 (1,8%)			
Орално/интравенски	3 (5%) 57(95%)	6 (7,1%) 79 (92,9%)	0.830	0.268 - 2.571	0.747
Доза антифунгалне пуна редукована доза	52 (86,7%) 8 (13,3%)	85(100%) 0 (0%)	1.624	0.522 - 5.054	0.403
Дужина антигљивичне терапије	19.1 ± 11.9, 20 [15]	19.3 ± 14.0, 17.5 [6]	0.999	0.974 - 1.025	0.953
Почетак терапије од постављене дијагнозе у сатима	22.6 ± 46.9, 17 [24]	18.6 ± 24.8, 24 [24]	1.004	0.994 - 1.013	0.519
Почетак терапије од почетка симптома	25.5 ± 31.4, 24 [48]	41.1 ± 97.8, 24 [48]	0.996	0.988 - 1.004	0.291
Дан смрти од почетка хоспитализације	55.1 ± 62.5				
Дан смрти од почетка антигљивичне терапије	44.0±41.7				

Смртни исход од почетка хоспитализације због основне болести је наступио у просеку 55.1 ± 62.5 дана, а у односу на примену антимикробне терапије 44.0±41.7 дана (Табела 16).

Код наших испитаника потенцијално супресивна терапија на имуни систем је примењена код 52,67% у посматраној групи, у контролној код 40% болесника и није било значајне разлике по овом параметру (p=0.319). Анализирајући примену терапије са супресивним ефектом на имуни ситем нисмо добили значајну разлику у примени радијационе терапије, хемотерапије, имуносупресивне терапије као и биолошких лекова у посматраним групама (p=0.319).

Табела 17. Исход болесника са ИК у односу на примену радиотерапије и терапије са могућим деловањем на имуни систем

Варијабла		Умрли (n = 60)	Преживели (n = 85)	p
Терапија са потенцијалним супресивним ефектом на имуни систем	Нису добијали	29 (48,33%)	51 (60%)	0.319
	Биолошки лекови	0 (0%)	2 (2,35%)	
	Имуносупресивни лекови	13 (21,67%)	11 (12,94%)	
	Радијациона терапија	2 (3,33%)	1 (1,18%)	
	Хемотерапија	16 (26,67%)	20 (23,53%)	
Укупно		60 (100%)	85 (100%)	

Fišerov test

Анализирајћи појединачно факторе ризика за смртни исход, старост је код наших испитаника била фактор за неповољан исход ($p=0.044$), док неутропенија и преписивање више од 3 антибиотика се јављају у сличном проценту у обе групе и немају значајан утицај на исход лечења ИК (Табела 18).

Табела 18. Појединачан утицај 3 фактора ризика на повећање смртности болесника са ИК, униваријантна бинарна логистичка регресија

Варијабла (број/%)	Умрли (N=60)	Преживели (N=85)	OR	95%CI	p
Старост	56.7±17.6, 56.0 [25]	50.7 ± 16.8, 53.0 [27]	0.98 0	0.960- 0.999	0.044
3 > антибиотика	13 (61,9%)	27 (62,8%)	1.00 4	0.518- 1.945	0.991
Неутропенија	15 (25%)	18 (21,18%)	0.80 6	0.369- 1.762	0.589

OR-Унакрсни однос (енгл. Odds Ratio), CI-Интервал поверења (енгл. Confidential interval)

Када се ова три фактора посматрају у интеракцији, односно њихов заједнички утицај на исход болесника са ИК, модел бинарне логистичке регресије је показао да нема значајног ефекта (OR 0.984, 95%CI 0.962-1.007, $p=0.171$). Испитивањем нисмо доказали да постоји синергистичко дејство ових фактора и значајан утицај на смртни исход (Табела 19).

Табела 19. Интеракција 3 фактора ризика на повећање смртности оболелих од ИК и њихово садејство – мултирегресиона бинарна логистичка регресија

Варијабла (број/%)	Умрли (N=60)	Преживели (N=85)	OR	95%CI	p
Старост	56.7±17.6,56.0 [25]	50.7 ± 16.8,53.0 [27]	0.984	0.962- 1.007	0.171
3 > антибиотика	13 (61,9%)	27 (62,8%)			
Неутропенија	15 (25%)	18 (21,18%)			

Повишена телесна температура се јављала код свих болесника, па није узета у обзир као фактор ризика за неповољан исход оболелих од ИК.

Што се тиче релапса, само је један болесник имао релапс (0,7%), нову епизоду ИК у року од 30 дана, па се фактори ризика нису могли израчунати у овој групи испитаника.

Анализирали смо утицај дужине болничког лечења у данима и места лечења на исход болесника са ИК.

Табела 20. Карактеристике везане за болничко лечење у односу на припадност групи, униваријантна анализа

Варијабла	Испитивана група (N=60)	Контролна група (N=85)	OR	95%CI	p
Дужина болничког лечења (дани)	55.2±66.37	48.8±34.1	0.997	0.990 - 1.004	0.388
Хоспитализовани у ЈЛ (број/%)	15 (25,0%)	21(24,7%)	0.984	0.458-2.114	0.968
Хоспитализовани на одељењима (број%)	45 (75%)	64 (75,3%)			

2
OR-Унакрсни однос (енгл. Odds Ratio), CI-Интервал поверења (енгл. Confidential interval)

Анализирајући посматрану и контролну групу болесника са ИК, није било значајне разлике у дужини хоспитализације у броју дана. У групи умрлих болесника са ИК у односу на преживеле нисмо регистровали разлику у дужини хоспитализације. Није било статистички значајне разлике у укупном трајању хоспитализације у данима у односу на контролну групу (55.2±66.37 vs. 48.8±34.1; $p=0.388$) (Табела 20).

У групи болесника са ИК који су преживели, 24,7% је лечено у ЈЛ, а 75,3% у јединицама опште неге. Слично је било и у посматраној групи (25% vs. 75%). Сама хоспитализација у ЈЛ повећава ризик за смртни исход, што у нашој студији нисмо потврдили (25,0% vs.24,7%;OR 0.984; $p=0.968$). Лечење у ЈЛ није било статистички значајано за настанак смртог исхода наших болесника, што је приказано у Табели 20 и Слици 5.



Слика 5. Учесталост болесника лечених ван и у ЈИЛ у обе групе

4.4. Испитивање фактора ризика за смртни исход код болесника са инвазивном кандидијазом-мултиваријантна регресиона анализа

Наша студија је показала на основу мултиваријантне анализе да постоје три независна предиктора смртог исхода код хоспитализованих болесника са ИК: ДМ (OR:6.886;CI:2.608-18.178;p=0.000) и хемотерапија (OR:6.826;CI:2.037-22.866; p=0.002), који повећавају ризик за смртни исход скоро седмоструко у поређењу са основним ризиком, док примена механичке вентилације повећава ризик за смртни исход 3 пута у односу на болеснике без механичке вентилације (OR:3.056;CI:1.132-8.253;p=0.028)(Табла 21).

Један фактор гранично, а то је имуносупресивна терапија, утиче на исход болесника са ИК (OR:3.094;95% CI:0.980-9.770;p=0.054).

Међу осталим тестираним факторима, чини се да старост и изолација *Candida glabrata* и *Candida parapsilosis* показују тенденцију негативног утицаја на болнички морталитет, али је то изгубљено после прилагођавања за друге факторе у мултифакторијалној анализи. Коначни модел бинарне логистичке регресије укључивао је варијабле наведене у Табели 21 и задовољавајуће се уклапао у податке: Hosmer-Lemeshov тест је био 6,476 (df = 6, p = 0,372), Cok & Snell-ov квадрат је био 0,180, а Nagelkerkeov квадрат је био 0,244.

Табела 21. Фактори ризика за смртни исход током хоспитализације код болесника са инвазивном кандидијазом - мултиваријантна регресиона анализа

Фактори	Raw OR (95% CI)	p	Adjusted OR (95% CI)	p
ДМ	4.437 (2.064-9.539)	0.000	6.886 (2.608-18.178)	0.000
Механичка вентилација	1.696 (0.871-3.305)	0.120	3.056 (1.132-8.253)	0.028
Хемотерапија	1.407 (0.632-3.131)	0.403	6.826 (2.037-22.866)	0.002
Радиотерапија	3.517 (0.306-40.489)	0.313	3.788 (0.271-52.844)	0.322
Имуносупресивна 2 терапија	2.078 (0.826-5.233)	0.120	3.094 (0.980-9.770)	0.054

OR – Унакрсни однос (енгл. Odds Ratio); CI – Интервал поверења (енгл. Confidence interval)

Сви остали анализирани фактори не утичу на смртни исход болесника са ИК: хируршке интервенције, други коморбидитети, пласиран CVK и уринарни катетер, време депласирања CVK, хемодијализа, примена TPN, број и дужина примењених антибиотика, време почетка антигљивичне профилаксе, неутропенија.

5. ДИСКУСИЈА

Инвазивне гљивичне инфекције представљају значајан узрок морбидитета и mortalитета имунокомпромитованих пацијената током продужене неутропеније после трансплантације солидних органа и матичних ћелија хематопоезе [61-65]. Инвазивна кандидијаза је инфекција узрокована квасцем рода *Candida* и представља инфекцију која може захватити крв, срце, мозак, очи, кости са развојем сепсе и/или септичног шока [42, 66] и представља најчешћу болничку гљивичну инфекцију [67, 68]. Узрок је више од 85% свих болничких ИГИ, а 45% кандидемија настаје у ЈЛ. У САД је 6,3% болничких инфекција изазвано кандидатом врсте *Candida albicans*, а најзаступљенија са 22% је инфекција крви [69, 70].

Годишње се региструје око 25000 случајева кандидемије у САД, са просечном инциденцом од око 9 оболелих на 100000 становника и разликује се од географског положаја и популације пацијената [71]. Mortалитет је око 19-24% у првих 30 дана што зависи од коморбидитета и изолата кандиде [72]. У Европи је ИК четврти узрочник болничких инфекција крви са mortalитетом од 42%-70%, од чега се око 50%-60% болесника открива у стању септичног шока [73, 74]. Инциденца у Европи је 3,88 оболелих на 100 000 становника. Показано је 7 епизода кандидемије на 1000 пријема у ЈЛ са mortalитетом од 37% - 42%, у првих 30 дана болести [74, 75]. Ризик за настанак ИК је лечење дуже од 4 дана у интензивној нези, механичка вентилација, АРАСНЕ II скор >20, хируршка интервенција, TPN, бубржена и/или срчана слабост и примена аминогликозида [42, 76, 77]. Кандидемија се јавља код 48% пацијената са абдоминалним хируршким интервенцијама, потом у интензивној нези (44%), код пацијената са солидним туморима (20%), код пацијената на терапији кортикостероидима (17%) и код 12% пацијената са хематолошким малигнитетима [78]. Нове студије показују повећан број оболелих са ИК у популацији корисника интравенских опиијата млађе старосне доби, а без ризичних фактора [78].

У току пандемије SARS-Cov-2 регистрован је повећан број оболелих са ИК у склопу примене имуносупресивних лекова и инхибитора рецептора интерлеукин- 6 (IL-6) и продуженог лечења у ЈЛ [79-82].

Повећава се број оболелих и у центрима за трансплантацију солидних органа са порастом не - *Candida albicans* сојева, па се предлаже и у Европи увођење антифунглане профилаксе у посттрансплантационом периоду [11]. ИК је један од узрочника морбидитета и mortalитета болесника са имунодефицијенцијом HIV/AIDS, код особа са трансплантацијом солидних органа и матичних ћелија хематопоезе, код особа са малигним туморима који су на хемотерапији, са ДМ, код продужене неутропеније, код особа са централним венским катетером, код пацијената на дијализи и на терапији антибиотикима проширеног спектра деловања [61, 62, 76, 77].

Студија Leroy-а и сарадника описује да су фактори ризика за смртни исход пацијената са ИК током 2005. и 2006. године у интензивној нези, ДМ, механичка вентилација, имуносупресивна терапија и повишена температура [56]. Друге студије потврђују ДМ и имуносупресију као значајне факторе ризика и истичу значај присуства CVK, дужу употребу антибиотика гликопептида, хинолона и аминогликозида [77, 83, 84], као и операције гастроинтестиналног тракта и продужен боравк у ЈЛ [85, 86].

У нашем истраживању смо се бавили испитивањем фактора ризика за настанак неповољног исхода лечења болесника са ИК, као и фактора за развој релапса ИК. Студијом је обухваћено 145 болесника, 70 мушкараца и 75 жена, просечне старости 53, 2 ± 17,3 година који су били хоспитализовани у ВМА у Београду у временском периоду од 01.01.2008. године до 31.12.2021. године, укупно 14 година, са дијагнозом ИК. Код

144 болесника (99,3%) болест је била доказана, а код једног болесника вероватана (0,7%). Током хоспитализације умрло је 60 болесника (41,4%), опоравило се 85 (58,6%) и само један болесник (0,7%) је развио релапс ИК у току 30 дана од прве епизоде.

Болесници су лечени у ЈЛ, Клиници за хематологију, ургентну интерну медицину, Клиникама за хирургију и интерну медицину укључујући и инфективну клинику. Највећи број оболелих је био у Клиници за хематологију 29% (42), потом у хируршким клиникама 23,4% (34), у Клиникама за интерну медицину 22,8% (33), у јединици интензивног лечења хируршке групе 13,1% (19) и у Клиници за ургентну интерну медицину 11,7% (17). Преминуло је 60 (41,4%) болесника и у односу на број лечених у некој од Клиника. Највећи проценат је био у Клиници за ургентну интерну медицину 52,9% (9) у односу на број лечених, у Клиници за хематологију 50% (21) болесника, хируршким клиникама 47,1% (16), у ЈЛ 36% (6), у интерним клиникама 24,2% (8). У односу на укупан број преминулих, највећи број умрлих 35% је лечен у Клиници за хематологију. У истраживању су анализирани преидиктори за настанак смртог исхода, као и за релапс болести.

Наша студија је показала да постоје три независна предиктора смртог исхода код хоспитализованих пацијената са ИК: ДМ и хемотерапија, који повећавају ризик од смрти скоро седам пута у поређењу са основним ризиком, док механичка вентилација повећава ризик од смрти три пута. Међу осталим тестираним факторима, чини се да старост и изолација *Candida glabrata* и *Candida parapsilosis* показују тенденцију негативног утицаја на болнички морталитет, али је то изгубљено након прилагођавања за друге факторе у мултиваријантној анализи.

Резлтати су подељени у целине: 1) демографске карактеристике болесника 2) коморбидитети код оболелих од ИК 3) терапијске процедуре примењене код наших болесника 4) примена медикаментозне и радиотерапије 5) дужина лечења и место лечења 6) фактори ризика за настанак смртог исхода код наших болесника.

У овој студији је било 70 мушкараца и 75 жена. Није било значајне разлике у дистрибуцији пола ($p=0.727$), што омогућава анализу без утицаја пола на резултате. Просечна старост наших испитаника је износила 53.2 ± 17.3 године и кретала се у опсегу од 17 до 89 година. Највећи број болесника је припадао старосној групи од 45-54 године, 31 (21,3 %), као и највећи број преживелих 19 (22,4%). Највећи број умрлих је био старосне доби од 65-74 године њих 13 (21,7%).

Посматрајући животну доб наших испитаника у односу на пол није било статистички значајне разлике у узрасту између полова ($p= 0.429$), мушкарци су били просечене старости 54.3 ± 17.0 у старосном интервалу од 17 – 89, а жене су биле просечне старости 52.1 ± 17.6 у старосном интервалу од 19 – 86.

Код наших испитаника 43 (29,7%) болесника је било старије од 65 година, а 102 (70,3%) су била млађа од 65 година. У групи болесника са ИК млађих од 65 година, преживело је 66 (77,6%) болесника, док је у групи болесника старијих од 65 година и више преживело 19 (22,4%). Када је у питању животна доб, старост 65 година и више, значајно утиче на исход лечења болесника са ИК, статистички значајно већи број болесника старијих од 65 година са ИК је преминуо, у односу на млађе од 65 година ($p=0.022$).

Полна структура у испитиваној популацији показује да није било значајне разлике у заступљености мушкараца и жена у посматраним групама које су пратили ($p=0.727$). Просечна старост болесника је износила 53.2 ± 17.3 године, са тим да није било значајне разлике у узрасту између мушкараца и жена ($p=0.429$). У студији Gong и сарадника [87] било је више мушкараца чија је просечна старост већа него код наших болесника.

Од укупно 145 болесника лечених од ИК умрло је 60 (41,3%), а преживело је 85 (58,62%) болесника. Није било разлике у полној структури у категорији преживелих и умрлих болесника са ИК ($p = 0.727$). Када је у питању животна доб, постоји статистички значајна разлика у исходу болесника у односу на контролну групу, болесници у посматраној групи су били значајно старије животне доби у односу на преживеле ($p = 0.042$). Код наших испитаника старост је представљала фактор ризика за неповољан исход лечења ИК. Старост 65 година и више, статистички значајно утиче на исход лечења болесника са ИК и као независан фактор значајно повећава вероватноћу смртог исхода ($p = 0.023$) у нашем истраживању. Студија Gong и сарадника [87] је показала да су најризичнији били болесници са ИК старији ≥ 80 година са смртним исходом 39,2%.

Показано је да фактор ризика за настанак ИК представља и старост већа од 50 година, женски пол, посебно код болесника са опсежним опекотинама (преко 20% њихове укупне телесне површине) [88]. Иако су Dupont и Baronia у својим студијама показали да је женски пол фактор ризика за изолацију гљивица у периотнеалној течности код болесника са панкреатитисом, пол није утврђен као фактор ризика за инфекцију кандидом у другим студијама [89, 90].

Тренутне процене инциденце и леталитета гљивичних обољења су непрецизне. Опсежна претрага литературе је обухватила период од 2010. године до 2023. године и комбинована је са преко 85 радова, са подацима из више од 120 земаља. Процене нису укључиле период епидемије грипа или SARS-Cov-2. Годишње преко 2 113 000 људи развије ИА у току лечења хроничне опструктивне болести плућа, рака плућа или хематолошког малигнитета и боравка у ЈЛ са грубим годишњим леталитетом од 1 801 000 (85,2%). Годишња инциденца хроничне плућне аспергилозе је 1 837 272, са 340 000 (18,5%) смртних случајева. Око 1 565 000 људи има инфекцију крвотока *Candidom sp.* или ИК сваке године, са 995 000 смртних случајева (63,6%). Пнеумонија изазвана са *Pneumocystis jiroveci* се региструје код 505 000 људи, са 214 000 смртних случајева (42,4%). Од криптококног менингитиса оболи око 194 000 људи, са 147 000 смртних случајева (75,8%). Друге велике гљивичне инфекције опасне по живот погађају око 300 000 људи, узрокујући 161 000 смртних случајева (53,7%). Гљивична астма погађа око 11,5 милиона људи са 46 000 смртних случајева годишње. Ове ажуриране процене указују на годишњу инциденцу од 6,5 милиона инвазивних гљивичних инфекција и 3,8 милиона смртних случајева, од којих се око 2,5 милиона (68%; распон 35-90) може директно приписати ИГИ [65].

Преваленција кандидемије се разликује у различитим географским регионима, у југоисточној Кини 0,32/1000, а у Бразилу 2,49/1000 [91], што зависи од општег стања болесника, коморбидитета, као и географске дистрибуције изолата *Candida*.

Наши подаци су слични досадашњим наводима, а и инциденца коју су навели Стојановић и сарадници у установи терцијерног нивоа [92] је 3,65 случајева инфекција *C. albicans*, *C. lusitaniae* и *C. lipolitica* на 105 становника. У нашој установи у току 14 година хоспитализовано је 441241 болесника и инциденција је износила 0,33 /на 1000 пријема.

Инвазивна кандидијаза је главни узрок морбидитета и морталитета одређене категорије болесника са инциденцом до 2,49/1000 пријема и процењеним морталитетом од кандидемије од 10 - 47% [93]. Док је студија Canela и сарадника приказала морталитет од 52% од ИК у бразилској болници [94].

У нашем истраживању смртност је износила 41,3%, што је значајно више у односу на податак Стојановића и сарадника који су приказали леталитет од 25% [92]. Оваква разлика у морталитету на територији наше земље се може објаснити различитом структуром пацијената, где морталитет зависи и од основног обољења. У нашој установи спроводи се лечење малигних болесника, примењује се радиотерапија, трансплантација

солидних органа и ТМХТ као метода лечења малигних хемопатија, постоје две велике ЈЛ, што објашњава висок морталитет код наших испитаника.

Умрло је 60 (41,4%) болесника, највећи број у односу на број лечених у Клиници за ургентну интерну медицину 52,9% (9), у Клиници за хематологију 50% (21) болесника, хируршким клиникама 47,1% (16), у ЈЛ 36% (6), у интерним клиникама 24,2% (8). У односу на укупан број преминулих, највећи број умрлих 35% (21) је лечен у Клиници за хематологију, што је ван ЈЛ.

Код 144 болесника (99,3%) болест је била доказана, а код једног болесника вероватна (0,7%). Дијагноза је постављена као доказана или вероватна, на основу предложених принципа дијагностике од стране ECIL-6 и EORTIC [50]. Доказана категорија се може односити на сваког пацијента. Вероватне и могуће категорије су предложене само за имунокомпромитоване, осим за у случају ендемске микозе [37]. Оваква дефиниција је проблем за болеснике у ЈЛ, где је потребно увести додатне критеријуме за дијагнозу вероватне ИК, јер нису у питању само имунокомпромитовани болесници, а брза дијагностика и започињање антифунгалне терапије су од животног значаја [95].

Анализирајући место изоловања *Candida sp.* у нашем истраживању укупно код 140 болесника, у посматраној и контролној групи са приближном истом учесталошћу (96,67% vs 96,47%; $p=0.748$) *Candida sp.* је изолована у крви, код 2 (1,67%) болесника је у асцити преживелих и код 1 (1,67%) болесника у асцити и плеуралном изливу у посматраној групи. Такође није било значајне разлике у посматраним групама у односу на место узете хемокултуре из CVK или периферне вене и исход болесника ($p=0.857$). У другим студијама се кандидемија евидентира у мањем проценту (23,3%) док се налаз у стерилним просторима као што је абдоминална шупљина наводи са значајно већим процентом (35,2%) [87].

Анализирајући врсте изолата *Candida glabrata* (11,67% vs 1,18%) и *Candida parapsylosis* (28,33% vs 32,94 %), код наших болесника постоји значајна разлика ($p=0.025$) у учесталости ова два изолата у посматраним групама, у смислу да утичу на леталитет. Та статистичка разлика се изгубила након прилагођавања у мултифакторијалној анализи. Познато је да се *Candida glabrata* најчешће изолује код пацијената са малигнетитима и трансплатацијом [14, 93]. Већина наших болесника је била са хематолошким малигнетитима.

Иако је *Candida albicans* и даље најчешћи узрок инвазивне кандидијазе, последњих деценија дошло је до пораста не-*albicans* кандидемије [96, 97].

Студија "SENTRI" везана за антифунгални надзор је трајала 20 година од 1997. до 2016. године у 135 медицинских центара у 39 земаља, када је прикупљено 20.788 инвазивних изолата *Candida sp.*. Најзаступљенија врста је била *C. albicans* са 46,9% случајева, затим *C. glabrata* и *C. parapsylosis* са 18,7% и 15,9%. *C. tropicalis* је изолована у 9,3%, *C. crusei* у 2,8% [97]. У свету је пораст изолата *Candida glabrata* описан у многим студијама и креће се од 19% -21% [94, 98].

Candida glabrata је најчешћа не-албиканс врста, која колонизује орофарингеални и гастроудоденални тракт и чини 11% до 16% свих кандидемија [99]. Други аутори наводе да *Candida glabrata* чини 15% до 25% инвазивних гљивичних инфекција. У САД и северозападној Европи друга најчешћа гљивица је *Candida glabrata*. Предиспонирајући фактори за инфекцију *Candida glabrata* су старија животна доб, као и честа употреба медицинских уређаја [100].

Студија Hassan-а и сарадника [100] је показала да се инфекције изазване *Candida glabrata* чешће јављају у популацији старијих (сви болесници су били старији од 40 година живота). Колонизација *Candida glabrata* је евидентирана код 15,2% и то у усној дупљи. Аутори наглашавају и све већи медицински значај *Candida glabrata* у популацији

пацијената са синдромом имунске дефицијенције, дијабетеса и малигнитетима и старијих [100].

Инвазивна кандидијаза проузрокована *Candida glabrata* узрокује значајан морбидитет и морталитет од 40% до 60%, првенствено због ниске осетљивости на најчешће коришћене азоле [101]. И други аутори повезују ИК проузроковану са *Candida glabrata*, са старијом животном доби, која је изолована чешће у групи старијих од 70 година, него у другим старосним групама (58.2% vs. 41.8%) [102].

Nakaseomyces glabrata (formerly *Candida glabrata*) је у студији Saricha и сарадника [103] изолована код 14% болесника са ИК. Већи број случајева је био старије животне доби, просечне старости 55 година, а што је значајно 6% изолата је било резистентно на ехинокандине.

Студија у Турској је објавила податке да је у 6 различитих медицинских центара пријављено присуство *Candida glabrata* као узрочника ИК у јединицама интензивне неге код 10 % болесника [104]. У студији рађеној у Египту инциденце болесника са *Candida glabrata* је износила 10% [105], а у више студија је евидентирана је разлика у инциденци *Candida glabrata* код одраслих и деце (16% vs 8%)[106].

Candida glabrata се сматра једном од најопаснијих опортунистичких патогена, који могу да изазову инфекције различитих органа. Способност стварања биофилма се сматра једним од основних механизма вируленције, уз производњу хидролитичких ткивно деструктивних ензима, фосфолипаза, протеиназа и естераза. Уз све то *Candida glabrata* одликује и брзо стечена резистенција на Fluconasol.

Молекуларни механизми су недовољно познати како у току инфекције домаћин и гљивични патоген компетитивно узимају јоне метала. Интерферон типа I (IFN-I) доводи до дисегулације хомеостазе цинка у макрофагима, који користе металотионеин-посредовану интоксикацију цинком патогена као фунгицидни одговор. *Candida glabrata* може избећи имунолошки надзор секвестрирањем цинка у вакуоле. Riedelberger и сарадници су изнели интересантна запажања да је пуњење цинком инхибирано IFN-I, јер супресија хомеостазе цинка зависна од Јанус киназе 1 (JAK1) утиче на дистрибуцију цинка у макрофагима. Системске гљивичне инфекције изазивају IFN-I одговоре који потискују хомеостазу цинка у слезини, чиме се мења накупљање цинка у макрофагима, који иначе испољавају фунгицидна дејства. IFN-I ненамерно повећава способност гљивица за развој инвазивне инфекције и *in vitro* и *in vivo* током гљивичних инфекција. Подаци аутора указују на још непрепознату улогу интоксикације цинком у антифунгалном имунитету и сугеришу да ометање хомеостазе цинка домаћина може понудити терапијске опције за лечење инвазивних гљивичних инфекција [107].

Систематски преглед литературе због све већег прогресивног повећања инциденције ИГИ изазваних *Candida glabrata* од јануара 2001. до фебруара 2021. је пронађено 199 радова је показао различите механизме резистенције *Candida glabrata* на лекове азоле, полиене и ехинокандине у зависности од географског региона. Механизми су прекомерна експресија транспортера лекова, мутације гена које мењају термотолеранцију, стварање хипервируленције услед повећаних фактора адхезије и модификације виталних ензима који производе протеине ћелијског зида који спречавају активност лекова дизајнираних за његову инхибицију. Поред тога, примећено је да комплекс *Candida glabrata* има факторе вируленције као што су производња протеаза, фосфолипаза и хемолизина, и формирање биофилма који омогућава комплексу да избегне имуни одговор домаћина и створи отпорност на гљивице. Због тога, комплекс *Candida glabrata* поседује савршену патогенетску комбинацију за инвазију имунокомпромитованог домаћина [108].

Последњих година, *Candida glabrata* фигурира као клинички важан патоген који изазива инвазивну инфекцију са смртним исходом. Уз своје факторе вируленције,

Candida glabrata опстаје упркос имуном одговору домаћина путем репрограмирања експресије гена, адаптацијом у новој средини. Показано је да *Candida glabrata* користе макрофаге током инфекције да би избегли имунолошки одговор домаћина [109].

У нашој студији анализом добијених изолата *Candida glabrata* је изолована код 11,6% болесника у посматраној групи, а код 1,17% болесника који су се опоравили, што би одговарало подацима из литературе. На основу мултифакторијалне регресионе анализе при прилагођавају за друге факторе изолат *Candida glabrata* није имао значаја за исход наших болесника.

Код наших испитаника ДМ 1 или 2 је регистрован код 29% болесника са ИК, што је мања учесталост у односу на податке из других студија (46,8%, 62,5% и 50%) [87, 92, 110].

ДМ представља велики здравствени проблем у Србији. Према подацима из 2013. и 2014. године, Института за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут” Србије, 12,2% одрасле популације болује од дијабетеса. Нижа инциденца ДМ код наших болесника се може објаснити присуством коморбидитета друге врсте, за разлику податка Стојановића и сарадника који наводе инциденцу ДМ од 62,5% код болесника са ИК [92].

Наше истраживање је показало да постоји статистички значајна разлика у исходу болесника са ИК у односу на присуство шећерне болести и ДМ као независан фактор значајно повећава вероватноћу смртог исхода (46,7% vs 16,1%; OR 4,437; CI 2,064-9,539; $p=0,000$) и ризик за смртни исход 7 пута (прилагођено OR 6.886; CI 2.608-18.178; $p=0,000$). Укупан морталитет је износио 41,4%, што је слично резултатима других студија где се кретао од 28- 45% [98, 111].

ДМ је метаболичка, мултифакторска, хронична болест и представља велики здравствени проблем на светском нивоу, са тенденцијом повећања инциденце у будућности. Поремећени метаболизам глукозе, протеина и масти, ослабљен имунолошки систем ових болесника, доводи до честих секундарних бактеријских и гљивичних инфекција. Болесници са ДМ често имају друге коморбидитете, који додатно погоршавају исход ИК. Анализирајући многе студије везане за ДМ и ИК, Rodriguez [83] је показао значај ДМ као независног фактора за настанак ИК и смртни исход ових болесника. Оштећење васкуларних структура, смањена перфузија ткива, оштећење функције неутрофила и хуморалног имунитета, смањена опсонизација, смањен мотилитет црева, повећан број хируршких интервенција и других васкуларних процедура код ових болесника доводи до учесталих ИК и смртог исхода. Код особа са ДМ, *Candida sp.* као што су *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei* изазивају инвазивне инфекције. Бројне студије су показале везу између *Candida sp.* инфекција и ДМ, везано за оралну, вулвовагинална кандидијаза или ИК [101]. Прва студија која је анализирала *Candida sp.* инфекција и ДМ и предикторе морталитета је објављена 2004. године [98].

Поред тога, формирање формације биофилма у склопу гљивичне инфекције код болесника са ДМ, повезано са применом медицинских средстава, захтева знатно компликованије лечење него код осталих болесника. Изолати који су одговорни за формирање формације биофилма *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata* су били значајно виши код болесника са перзистентном кандиемијом [101, 112]. *C. glabrata* је била чешћа код дијабетичара (52,9% vs.. 32,0%; $p = 0,004$) него код болесника без ДМ, као и код инфекција са исходиштем из абдомена, што се објашњава већом патогеношћу узрочника [83, 113].

Анализа изолата болесника са кандиемијом у 2 медицинске установе терцијерног нивоа у Мексико Ситију је показала да је *C. glabrata* нађена код 50% пацијената са ДМ и старијих [83, 114], а Wu и сарадници наводе ДМ као значајан фактор ризика код болесника са кандиемијом [115].

Код болесника са ДМ и ИК, лечење је додатно отежано, јер је смањена осетљивост на антимикотике, чак 47% на кетоконазол. Додатно, приказана је значајна резистенција на још 5 антифунгалних лекова код дијабетичара [101].

Имајући у виду све већу појаву резистенције *Candida albicans* на Fluconasol и *Candida glabrata* и на ехинокандине [103, 116], која се у великом проценту јавља код болесника са ДМ, лечење ових болесника је отежано и по избору и по дози примењених лекова. Поред тога код болесника са ДМ поремећена је фармакокинетика и фармакодинамика антимикотика. Апсорпција лека је лоша. Због структурне промене албумина и смањеног везивања лека, повећава се концентрација слободног лека у серуму. Ипак, због оштећења микроциркулације и васкуларне перемеабилности, слаба је пенетрација лека до места инфекције [101]. Адекватан третман је од огромног значаја за ову групу болесника.

Анализирајући остале болести код пацијената са ИК, запажа се да је заступљеност болесника са перитонитисом, панкреатитисом, SOT и TМХТ релативно ниска у испитиваној и контролној групи. Нема статистички значајне разлике за исход ИК у односу на присуство перитонитиса ($p=0.625$), панкреатитиса ($p=0.761$), SOT ($p=0.570$), TМХТ ($p=0.398$).

Оперативни захвати у горњем абдомену су евидентирани код 48,27% наших болесника и нису утицали на исход лечења (45% vs. 50,6%; $p=0.507$), док су други аутори ову интервенцију приказали као фактор ризика настанак и исход ИК због повећане потрошње антибиотика, секундарних инфекција, примене механичке вентилације [85].

Такође нема статистички значајне разлике за исход болесника са ИК у односу на сепсу (20% vs. 16,47%; $p=0.585$) и неутропенију (25% vs. 21,18%; $p=0.589$), пошто је заступљеност оболелих у обе групе слична.

Неутрофили играју кључну улогу у имунском одговору на *Candida albicans*, али за дисеминацију из гастроинтестиналног тракта је потребан и поремећај гастроинтестиналне баријере [117]. Болесници са хематолошким малигнитетима често имају продужене периоде неутропеније, који их предиспонирају за инвазивне гљивичну инфекцију *Candida* са различитим клиничким манифестацијама и могућим захватањем коже [118]. Код болесника са неутропенијом обично су гљивичне инфекције узрок повишене телесне температуре након прве недеље неутропеније и емпиријског лечења антибиотикима [119]. Кандидемија код ових болесника је животно утржавајућа инфекција са хематогеним ширењем гљивица и испољавањем синдрома сличног сепси уз мултиорганску дисфункцију и могући смртни исход [120].

У нашој студији неутропенија као независан фактор не повећава вероватноћу смртог исхода болесника са ИК ($p=0,589$), није било разлике у заступљености неутропеније у групи умрлих и преживелих, што се може објаснити недостатком оштећења гастро-интестиналне баријере, недовољним степеном колонизације слузница или колонизацијом са мање вирулентним сојем *Candida*.

Дуготрајна механичка вентилација у јединици интензивне неге излаже пацијенте колонизацији гљивицама и доводи до кандидемије. Разлози за то су присуство медицинских уређаја (периферне, каниле, CVK, уринарни катетер, Хикманов катетер, тубуси, кисеоничне маске), примена антибиотика широког спектра и имуносупресивне терапије, као и дуготрајан боравак у јединици интензивне неге.

Сви ови фактори ризика за настанак ИК, истовремено ступају у интеракцију међусобно, као и са другим веома значајним факторима ризика за настанак ИК, као што су ДМ, фиброкавитарне болести и додатно повећавају повећава ризик за настанак ИК. Такође удруженост TPN, трансплатације бубрега и MV са кандидемијом повећава моралитет до 60% [25]

Chakraborti и сарадници показују да између првог и седмог дана од интубације долази до значајног повећања колонизације гљивицама у ендотрахеалним аспиратима [121]. Поред тога компликације које настају периоперативно или у постоперативном току због неадекватног коришћења механичке вентилације могу довести до оштећења плућних алвеола и последичних секундарних инфекција [122]. Нове стратегије примене заштитне механичке вентилације су показале мању учесталост компликација у односу на примену конвенционалне MV (8,7% vs. 14,7%), а која се и предлаже ради смањења оштећења плућа [123]. Такође повећана колонизација *Candida glabrata* у току примене MV, која има тенденцију формирања биофилма са развојем резистенције на постојеће азоле, доводи до неуспеха у лечењу и смртног исхода [84, 100, 124].

Наши резултати показују да код болесника са ИК у посматраној групи MV је примењивана у 56,7% случајева, а у контролној групи преживелих болесника код 43,5% болесника (56,7% vs. 43,5%; OR 1.696; p=0.120).

Примена механичке вентилације код наших болесника са ИК носи 3 пута већи ризик за смртни исход, односно значајно повећава вероватноћу смртог исхода, што је показано мултиваријантном регресионом анализом (прилагођено: OR:3.056; 95% CI: 1.132-8.253; p=0.012), што је у сагласности са резултатима других студија [110]. Централни венски катетери се обично користе код критично болесних пацијената. Таква катетеризација може довести до механичких и инфективних компликација. Интерес за инфекцију повезану са катетером лежи у морбидитету, морталитету и трошковима које она укључује. Дати су бројни доприноси у превенцији инфекција повезаних са катетером.

Инфекција крви повезана са катетером (C-RBSI) је једна од најчешћих болничких инфекција и праћена су високом стопом морбидитета и леталитета [125]. *Candida sp.* је трећи узročник инфекција везаних за присуство CVK, после Coagulase-Negative *Staphylococci* и *Staphylococcus aureus* [126]. Способност *Candida albicans* и *Candida parapsilosis* да продукују биофилм објашњава високу учесталост инфекције *Candida sp.* код болесника са пласираним централним венским катетером [127].

Биофилм изазван *Candida sp.* настаје почетним везивањем ћелија обложених гликопротеинима, који напредују до тродимензионалне структуре. Гљивични биофилм на CVK може деловати као резервоар за поновну инфекцију, што захтева вађење катетера.

Ехиникандини су најактивнији агенси против биофилмова *Candida sp.* у *in vitro* и *in vivo* моделима. *In vitro* студије су показале да се анти-биофилмски ефекат антимикотика повећава када су лекови коришћени у високим концентрацијама.

Додавање хелатора ELT, пружа иновативну и супериорну алтернативу решењу за закључавање хепарина у превенцији и лечењу инфекција удружених са употребом катетера (CRI). За бољи исход ИК, показано је да је адекватна анти биофилм антифунгална терапија значајнији фактор исхода лечења у односу на рано уклањање CVK [128].

Оптималан период за лечење епизоде CRI комбинацијом системских агенаса и ELT је 7 до 14 дана, након последње негативне хемокултуре. Терапијски успех ELT са спасавањем катетера у CRC је између 71.4% и 82%.

Последњих година, дати су многи доприноси у превенцији инфекција повезаних са катетером, као што је примена катетера обложених антисептиком и импрегнираних антимикробним средствима са циљем смањења инфекција крви повезаних са катетером (CRBSI). Постоје докази да употреба катетера импрегнираних chlorhexidine-srebro sulfadiazin (CHSS), rifampicin-monociklin или rifamycin-mikonazорифампицин-миноциклин или рифампицин-миконазол смањује учесталост CRBSI и трошкове. Тренутне смернице за превенцију CRBSI препоручују употребу катетера импрегнираног

CHSS или рифампицин-миноциклином код пацијената чији се катетер очекује да остане на месту > 5 дана и ако се стопа CRBSI није смањила применом предложених мера превенције болничких инфекција [129].

Централни венски катетер је био пласиран код 65% наших болесника. У посматраној групи код 72,9% болесника који су преживели, CVK није представљао ризик за настанак смртног исхода болесника са ИК (65%vs.72,9;OR 0,689; CI 0,337-1,408; p=0.307).

Имајући у виду претходно изнето, као и тежину наших болесника разматрали смо утицај временског периода од постављања дијагнозе до екстракције CVK и утицај на исход болести. Међународна специјалистичка друштва препоручују брзо уклањање катетера. Међутим, катетер често пружа важан приступ медицинској или течној терапији за лечење других болести. Ако се катетер уклони, онда је често потребан нови. Сваки временски размак између уклањања једног катетера и пласирања новог, може ометати лечење и погоршати опште стање болесника. Пласирање новог катетера је повезано са ризиком за настанак компликација у виду крварења због оштећења великих крвних судова, или повреде плућног паренхима и настанак ателетазе плућа. Посебан проблем је код хематолошких болесника са тромбоцитопенијом.

Присуство и екстракција CVK 24 сата (61,9% vs. 62,8%;OR 0,963,CI 0,328-2.825; p=0,945) или 48 сати (13,33% vs. 18,82%;OR 0.690;CI 0.288-1.654;p=0.405) од постављања дијагнозе ИК није био фактор ризика за неповољан исход наших пацијената, док претходне студије CVK описују као независан фактор ризика [84]. Резултати новијих студија сугеришу да је CVK значајан предиктор кандидемије на интерним одељењима уз претходну употребу цефалоспорина и неадекватну телесну тежину. Poissy и сарадници показују да је CVK и даље фактор ризика за кандидемију код свих пацијената и независан фактор ризика за кандидемију код пацијената који нису на интензивној нези који су примали гликопептиде и TPN [77].

Јанум и сарадници су обавили преглед 73 опсервационе студије, чија је сврха била да се испита утицај брзог уклањања CVK на преживљавање пацијената са кандидемијом, у поређењу са задржавањем CVK уз примену антифунгалне терапије. И поред опсервационих студија које су биле за рано уклањање CVK, у клиничким студијама нису нађени докази које би подржали у пракси корист од раног или касног уклањања катетера за преживљавање. Такође нема доказа у вези са проценом штете или користи од брзог уклањања CVK, накнадног поновног пласирања новог катетера и оптималног времена за његово пласирање [130]. Све у свему, 40 студија је пријавило повољан ефекат уклањања катетера код пацијената са кандидемијом, а 34 су представиле резултате који не показују јасне разлике између група. Ниједна студија није објавила резултате у корист задржавања катетера.

Наши резултати говоре да за исход болесника са кандидемијом време екстракције CVK, односно брзо уклањање, не утиче на исход болесника. Да би се донеле препоруке, потребно је да популација испитиваних болесника са кандидемијом буде већа, као и да се испитивање врши у односу на основне коморбидитете.

TPN предиспонира гљивичне инфекције различитим механизмима. То се пре свега односи на поремећај рада црева због дуготрајности присуства TPN и синдром кратког црева [131]. Ризик од развоја инфекције TPN се јавља на ћелијском и ткивном нивоу. Губитак функције цревне баријере услед поремећаја епитела и смањења продукције IgA примећен је код пацијената са сталним присуством TPN [132]. Студије такође показују да TPN изазива промене у микробиоти црева. *Candida sp.* може да се размножава у растворима за парентералну исхрану, у којима чак ни бактерије не могу да се размножавају. То је разлог што поједини центри за интензивну негу предлажу

профилактичку примену антимикотика код пацијената у интензивно нези, којима је потребна дуготрајна TPN [131].

TPN, укључујући и липидну емулзију пацијентима преко медицинских катетера представља ризик за развој кандидемije. Процес герминације и формирање биофилма су познате и признате детерминанте вируленције *Candida albicans*. Студија Swindell и сарадника је доказала да додавање липидне емулзије медијуму за раст је повећало производњу биофилма *Candida albicans* и изазвало клијање и подржавало раст *C.albicans* [133]. У нашој студији нисмо нашли значајну разлику у исходу болесника са ИК у зависности од примене TPN ($p=0.682$).

Уринарни катетер је био пласиран скоро код свих болесника са ИК (100% vs 95,29%; OR 0.000; CI 0.000-0.000; $p=0.999$) и није имао утицаја на исход болесника у посматраним групама. У зависности од основне болести, током лечења наших болесника примењивани су антибиотици, антимикотици, имunosупресивна терапија. Анализирали смо сваки вид примењене терапије и могући утицај на исход ИК. Фактори ризика за настанак и смртни исход гљивичних инфекција су углавном изведени из ретроспективних студија које су обухватиле широк спектар испитиваних популација. Један од фактора који је повезан са највећим ризиком за инвазивну инфекцију *Candida sp.* су антибиотици широког спектра (OR, 5,6; 95%CI, 3,6-8,8) [134]. Познато је да терапија антибиотикима широког спектра повећава колонизацију *Candida sp.* и озбиљно утиче на интеракцију микробиома бактерија и гљивица што доводи до већег патогеног потенцијала [135].

Студија ЕУКАНДИК у 26 европских ЈЛ у периоду јануар 2015 - децембар 2016. године показала је да је претходна изложеност антибиотикима била независан фактор ризика за ИК код пацијената на интензивној нези [136]. Ови резултати су у складу са неколико ранијих студија у којима је примена антибиотика била значајно повезана са ИК [137]. Продужена употреба антибиотика омогућава селективни и прекомерни раст *Candida sp.* у цревима уз развој отпорности, што повећава вероватноћу каснијег развоја ИК [138]. Даља истраживања би требало да разјасне односе између спектра антимикробне активности и дужине примене употребе антибиотика са развојем ИК [139].

Антибиотик широког спектра је примењиван са подједнаком учесталошћу у обе групе наших болесника (65,0% наспрам 72,9%; $p=0.307$) и није било значајне разлике у просечном броју примењених антибиотика код пацијената са ИК у посматраној и контролној групи ($3,7\pm 1,8$ наспрам $3,8\pm 1,7$; $p=0,715$). Poissy и сарадници [77] су описали употребу више антибиотика као фактор ризика за смртни исход болесника са ИК посебно примена аминогликозида, што није показано у нашим резултатима. Идентификација фактора ризика за настанак кандидемije је важна ради раног започињања антифунгалне терапије. Студије које су анализирале време започињања и врсту иницијалне антифунгалне терапије су показале да су ехинокандини и Fluconasol примењени код 56,8 и 43,2% пацијената. Антифунгална терапија је започета у року од 24h код 18,9% пацијената, код 40,6% у периоду 1-3 дана, а код 40,5% пацијената више од 3 дана након хемокултуре. Рани морталитет је износио 19,8% (до 30 дана) и касни 40,5% (до 90 дана). Повећан ризик од смртог исхода и након 90 дана је уочен ако је истовремено присутна бактеријемija и започета антифунгална терапија Fluconasol уместо ехинокандинима [140].

Примена антигљивичне профилаксе је примењена са сличном учесталошћу у обе групе болесника (65 % vs. 58,2%; OR1,251; CI 0,645-2,428; $p=0,507$) и није утицала на исход лечења. Већина болесника је била са малигним хемопатијама код којих је у току лечења примењивана примарна или секундарна антигљивична профилакса. Антигљивичну терапију су примили сви болесници у посматраној и контролној групи и такође није било разлике у посматраним групама у односу на врсту

примењеног антимикотика ($p=0.626$) као и начин примене ($p=0.747$). Терапију смо започели у односу на постављену дијагнозу ИК (22.6 ± 46.9 vs. 18.6 ± 24.8 ; OR 1.004; CI 0.994 - 1.013, $p=0.519$) у сатима, у приближно сличном временском интервалу, па овај параметар није евидентиран као фактор ризика за смртни исход наших болесника. С обзиром на трајање употребе антимикотика у испитиваним групама, није било статистичке значајности у односу на исход (19.1 ± 11.9 vs. 19.3 ± 14.0 ; OR 0.999; 95% CI 0.974 - 1.025; $p=0.953$).

У нашем истраживању 44% болесника са ИК је добило неки вид терапије која делује на имуни систем. У посматраној групи болесника 26,67% је примало хемотерапију, а у групи преживелих 23,53%. Статистичку значајност примене НТ на исход болесника смо добили на основу мултиваријантне регресионе анализе и потврдили да примена НТ значајно повећава вероватноћу смртог исхода, у односу на болеснике без НТ (OR 6.826; 95% CI:2.037-22.866; $p=0.002$). Код наших болесника који су добијали НТ, ризик за смртни исход је био седам пута већи у односу на болеснике без НТ. Овако висок ризик за настанак смртог исхода се може објаснити неспецифичним деловањем НТ на ћелије, настанак имуносупресије и развоја опортунистичких инфекција, међу којима водеће место припада инфекцијама *Candida sp.*. ИК је веома распрострањена код пацијената са малигнитетима, има високу инциденцу морбидитета и морталитета, што значајно повећава трошкове лечења.

Хемотерапија доводи до поремећаја епителних баријера, мења имунски одговор домаћина што омогућава развој инвазивне кандидјазе. Недавне студије су показале да НТ има значајан ефекат на *Candida albicans* и коменсалну микробиоту, која живи у људском телу. Након хемотерапије, настаје прекомерни раст *Candida sp.* због смањене производње антимикуробних пептида од стране епителних ћелија или смањеног нивоа бактеријских метаболита, који нормално инхибирају раст *Candida albicans* и директне ефекте НТ на саму *Candida albicans* [141]. Такође антинеопластични лекови могу индуковати формирање хифа *Candida albicans*, што олакшава инвазију и улазак у крвоток.

Неколико студија је показало да хидрохиуреа и још неколико других лекова који се користе у хемотерапији имају способност да изазову морфолошке и фенотипске промене *Candida albicans*. Овакве промене доводе до појаве вирулентности који имају способност адхезије за ткива сисара, производњу одређених протеиназа и отпорност на антифунгалну терапију.

Неутрофили играју кључну улогу у имунском одговору на *Candida albicans*, али за дисеминацију из гастроинтестиналног тракта је потребно и поремећај гастроинтестиналне баријере [117].

У нашој студији неутропенија као независан фактор не повећава вероватноћу смртог исхода болесника са ИК ($p=0.589$), није било разлике у заступљености неутропеније у групи умрлих и преживелих, што се може објаснити недостатком оштећења ГИТ баријере, недовољним степеном колонизације слузница или колонизацијом са мање вирулентним сојем *Candida sp.*.

Вишегодишња студија спроведена у региону Париза је показала да су пацијенти хоспитализовани у јединици интензивне неге са хематолошким малигнитетима, солидним туморима, имали значајно већи морталитет, у распону од 29.4% до 51.3%. Ван интензивне неге, укупна стопа смртности је била значајно виша код пацијената са солидним туморима, него код пацијената са хематолошким малигним болестима или без малигнитета (34,9%, 29.4%, 22.5%) [142].

Главни предиктори смртог исхода код пацијената са карциномима од ИК су септички шок, операције у последња две недеље, употреба дренажних катетера, боравак

у јединици интензивне неге, TPN, ниво креатинина у серуму, гљивични антиген, ниво билирубина и боравак у јединици интензивног лечења [142].

Студија Poissy и сарадника је идентификовала факторе ризика за кандидемију и смртни исход код болесника лечених у и ван JIL [77]. Независни фактори ризика за кандидемију у популацији интензивне неге укључивали су потпуну парентералну исхрану, акутно оштећење бубрега, претходни септички шок и излагање аминогликозидним антибиотцима. Независни фактори ризика за настанак ИК код болесника ван JIL су CVK, TPN и примена гликопептида и нитроимидазола. Независни фактори ризика за смрт код пацијената са кандидом су септички шок, акутна оштећења бубрега и број антибиотика које су добијали пре настанка кандидемије.

У нашој студији, дужина боравака у болници није значајно утицала на исход болесника са ИК, јер се испитивана и контролна група нису значајно разликовале по овом параметру ($55,2 \pm 66,2$, 37 наспрам $48,8 \pm 34,1$, 40; $p = 0,224$), као и третман у јединици интензивне неге (25,0% наспрам 24,7%; OR 0,984; 95% CI 0,458 - 2,114; $p = 0,968$). Смртни исход код наших болесника је наступио у просеку $55,1 \pm 62,5$ од почетка хоспитализације, односно $44,0 \pm 41,7$ од почетка примене антифунгалне терапије.

Мета-анализе показују да је боравак у јединицама интензивног лечења значајан фактор ризика за настанак ИК и смртог исхода [86], али се број болесника са ИК повећава у одељењима ван JIL. Ово се може објаснити све већим бројем болесника, који се лече ван JIL, са бројним факторима ризика за настанак ИК, као што су малигне хемопатије, нови модалитети лечења као што је транспалатација солидних органа и ТМХЋ, примена биолошке терапије.

Наша студија има неколико ограничења. Прво, величина узорка је била ограничена, тако да студија можда није довољно снажна да идентификује друге претпостављене факторе због ниске преваленције у овој популацији. Друго, нису обухваћени сви подаци студијом који би можда утицали на исход и појачали или неутралисали ефекте неких правих предиктора. На основу наше студије и прегледа најновије литературе закључујемо да су неки резултати добијени у нашој студији у сагласности са другим студијама, али су многи и у супротности. Постоје могућа објашњења за ова неслагања. Посматране популације се разликују по региону и по изазивачу у одређеним географским регијама што утиче на исход болесника. У студијама су као и у нашој посматрани болесници са различитим основним обољењима, а у неким су обрађивани болесници са применом одређених тераписких модалитета лечења као што је транспалантација солидних органа и матичних ћелија хематопоезе. Такође у неким студијама је стављен акценат на болесника са ИК и солдним малигним туморима. Ми смо установили терцијерног нивоа где се лече болесници који су већ прошли многе болнице са применом антибиотске терапије или неке од имуносупресивних терапија. Методологија је различита у студијама као и прецизност са којом су рађене студије. Дефиниција ИК није увек примењивана по принципима дијагностике гљивичних обољења.

У закључку, пацијенти са ДМ или пацијенти који примају хемотерапију, посебно ако су на механичкој вентилацији, имају неколико пута повећан ризик од умирања у болници и стога захтевају посебну пажњу и благовремену примену одговарајућих антифунгалних и других мера подршке.

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. У временском периоду од 1.1.2028. године до 31.12.2021. године, у току 14 година, у нашој установи је хоспитализовано 441241 болесника, од којих 145 болесника са инвазивном кандидијазом и кумулативном инциденцијом 0,33 /на 1000 пријема.
2. Највећи број оболелих од инвазивне кандидијазе је лечен у Клиници за хематологију (29%).
3. Умрло је 41,4% (60) болесника, највећи број у Клиници за хематологију 35% (21).
4. Применом униваријантне регресионе анализе је показано да дијабетес мелитус тип 1/2, као независан фактор, значајно повећава вероватноћу смртог исхода болесника са инвазивном кандидијазом.
5. Примена униваријантне регресионе анализе је показала да инвазивна механичка вентилација, као независан фактор, не утиче значајно на смртни исход болесника са инвазивном кандидијазом.
6. Мултиваријантна регресиона анализа је показала да механичка вентилација повећава 3 пута вероватноћу смртог исхода болесника са инвазивном кандидијазом, у односу на болеснике без механичке вентилације.
7. Применом мултифакторијалне регресионе анализе је показано да дијабетес мелитус 1/2 и хемотерапија код болесника са инвазивном кандидијазом приближно седам пута повећавају ризик за смртни исход у поређењу са основним ризиком, док имуносупресивна терапија гранично утиче на исход ових болесника.
8. Старост 65 година и више, као независан фактор, значајно повећава вероватноћу смртог исхода код болесника са инвазивном кандидијазом.
9. Применом униваријантне регресионе анализе показано је да лечење болесника у ЈПЛ, као и дужина лечења у данима у ЈПЛ и ван ЈПЛ, не утиче значајно на смртни исход болесника са инвазивном кандидијазом.
10. Применом униваријантне регресионе анализе показано је да претходне хируршке интервенције у абдомену, пласиран централни венски и уринарни кататер, други коморбидитети, време депласирања централног венског катетера од постављања дијагнозе инвазивне кандидијазе, хемодијализа, примена тоталне парентералне исхране, број и дужина примењених антибиотика, време почетка антигљивичне терапије, неутропенија не утичу значајно на смртни исход болесника са инвазивним кандидијазом у нашој студији.
11. Интеракција три фактора, који укључују старост болесника, прописивање више од 3 антибиотика и неутропенију, као и њихова интеракција, су без значајног ефекта на исход оболелих од инвазивне кандидијазе.
12. Релапс инвазивне кандидијазе је имао само 1 (0.7%) болесник, па одређивање фактора који доприносе појави релапса инвазивне кандидијазе нису могли да се одреде.
13. Пацијенти са дијабетес мелитусом 1/2, пацијенти који примају хемотерапију на механичкој вентилацији, имају вишеструко повећан ризик од смртог исхода у болници и стога захтевају посебну пажњу и благовремену примену одговарајуће антифунгалне терапије.
14. На основу нашег истраживања могу се евидентирати фактори ризика за настанак и исход инвазивне кандидијазе код одређених категорија болесника, што захтева правовремену примену антифунгалне терапије и спречавање смртог исхода.

РЕФЕРЕНЦЕ:

1. Nucci, M. and K.A. Marr, *Emerging fungal diseases*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(4): p. 521-6.
2. De Pauw, B., et al., *Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(12): p. 1813-21.
3. Rodrigues, M.L. and J.D. Nosanchuk, *Fungal diseases as neglected pathogens: A wake-up call to public health officials*. PLoS Negl Trop Dis, 2020. **14**(2): p. 0007964.
4. Pfaller, M.A. and D.J. Diekema, *Epidemiology of invasive mycoses in North America*. Crit Rev Microbiol, 2010. **36**(1): p. 1-53.
5. Limper, A.H., *The changing spectrum of fungal infections in pulmonary and critical care practice: clinical approach to diagnosis*. Proc Am Thorac Soc, 2010. **7**(3): p. 163-8.
6. Bongomin, F., et al., *Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision*. J Fungi (Basel), 2017. **3**(4).
7. Webb, B.J., et al., *Epidemiology and Clinical Features of Invasive Fungal Infection in a US Health Care Network*. Open Forum Infect Dis, 2018. **5**(8): p. ofy187.
8. Gangneux, J.P., et al., *An estimation of burden of serious fungal infections in France*. Mycol Med, 2016. **26**(4): p. 385-390.
9. Bitar, D., et al., *Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010*. Emerg Infect Dis, 2014. **20**(7): p. 1149-55.
10. Maini, R., et al., *Increasing Pneumocystis pneumonia, England, UK, 2000-2010*. Emerg Infect Dis, 2013. **19**(3): p. 386-92.
11. Bassetti, M., et al., *Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2017. **43**(9): p. 1225-1238.
12. Gold, J.A.W., et al., *Increased Deaths From Fungal Infections During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic-National Vital Statistics System, United States, January 2020-December 2021*. Clin Infect Dis, 2023. **76**(3): p. e255-e262.
13. Peng, L., et al., *New insight into the clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary fungal infections from a retrospective study in Southwestern China*. Infect Drug Resist, 2018. **11**: p. 307-315.
14. McCarty, T.P., C.M. White, and P.G. Pappas, *Candidemia and Invasive Candidiasis*. Infect Dis Clin North Am, 2021. **35**(2): p. 389-413.
15. Gonzalez-Lara, M.F. and L. Ostrosky-Zeichner, *Invasive Candidiasis*. Semin Respir Crit Care Med, 2020. **41**(1): p. 3-12.
16. Turner, S.A. and G. Butler, *The Candida pathogenic species complex*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014. **4**(9): p. a019778.
17. Ost, K.S., et al., *Adaptive immunity induces mutualism between commensal eukaryotes*. Nature, 2021. **596**(7870): p. 114-118.
18. Kawakita, M., et al., *Cell wall N-glycan of Candida albicans ameliorates early hyper- and late hypo-immunoreactivity in sepsis*. Commun Biol, 2021. **4**(1): p. 342.
19. Tan, C.T., et al., *Author Correction: A peptidoglycan storm caused by β -lactam antibiotic's action on host microbiota drives Candida albicans infection*. Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 3510.

20. Peroumal, D., et al., *Virulence and pathogenicity of a Candida albicans mutant with reduced filamentation*. Cell Microbiol, 2019. **21**(12): p. e13103.
21. Lionakis, M.S., *New insights into innate immune control of systemic candidiasis*. Med Mycol, 2014. **52**(6): p. 555-64.
22. Lachat, J., et al., *Trans-cellular tunnels induced by the fungal pathogen Candida albicans facilitate invasion through successive epithelial cells without host damage*. Nat Commun, 2022. **13**(1): p. 3781.
23. Austermeier, S., et al., *Albumin Neutralizes Hydrophobic Toxins and Modulates Candida albicans Pathogenicity*. mBio, 2021. **12**(3): p. e0053121.
24. Almeida, R.S., et al., *the hyphal-associated adhesin and invasin Als3 of Candida albicans mediates iron acquisition from host ferritin*. PLoS Pathog, 2008. **4**(11): p. e1000217.
25. Hohmann, F.B., et al., *Characteristics, risk factors, and outcomes of bloodstream Candida infections in the intensive care unit: a retrospective cohort study*. J Int Med Res, 2023. **51**(1): p. 3000605221131122.
26. Hong, S.K., S.H. Nam, and H.C. Kim, *Fatal peripheral candidal suppurative thrombophlebitis in a postoperative patient*. J Korean Med Sci, 2008. **23**(6): p. 1094-6.
27. Mehta, Y. and V. Deswal, *Candida parapsilosis Prosthetic Valve Endocarditis: A Multifaceted Problem*. Indian J Crit Care Med, 2021. **25**(8): p. 839-840.
28. Gittins-Núñez, L.O. and F. Hernández-Núñez, *[Endogenous Candida dubliniensis endophthalmitis. First case in Mexico]*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2015. **53**(1): p. 92-6.
29. Jawale, C.V. and P.S. Biswas, *Local antifungal immunity in the kidney in disseminated candidiasis*. Curr Opin Microbiol, 2021. **62**: p. 1-7.
30. Chen, H., et al., *Candida central nervous system infection after neurosurgery: a single-institution case series and literature review*. Ann Palliat Med, 2021. **10**(11): p. 11362-11369.
31. Karczewski, D., et al., *Candida periprosthetic joint infections - risk factors and outcome between albicans and non-albicans strains*. Int Orthop, 2022. **46**(3): p. 449-456.
32. Di Bari, S., et al., *Candida parapsilosis osteomyelitis following dog bite: a case report and review of the literature*. J Mycol Med, 2022. **32**(1): p. 101208.
33. Fornadley, J.A., et al., *Candida myositis manifesting as a discrete neck mass*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1990. **102**(1): p. 74-6.
34. Siller, R.A., et al., *Candida pericarditis presenting with cardiac tamponade and multiple organ failure after combined damage control thoracotomy and laparotomy with splenectomy in a trauma patient: Case report and review of literature*. Trauma Case Rep, 2022. **37**: p. 100564.
35. Hasibeder, W. and M. Halabi, *Candida peritonitis*. Minerva Anesthesiol, 2014. **80**(4): p. 470-81.
36. Simon, G.L., *Hepatosplenic Candidiasis*. Clin Infect Dis, 2016. **63**(2): p. 287.
37. Donnelly, J.P., et al., *Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(6): p. 1367-1376.
38. Clancy, C.J. and M.H. Nguyen, *Non-Culture Diagnostics for Invasive Candidiasis: Promise and Unintended Consequences*. J Fungi (Basel), 2018. **4**(1).
39. Clancy, C.J. and M.H. Nguyen, *Diagnosing Invasive Candidiasis*. J Clin Microbiol, 2018. **56**(5).

40. ³ Clancy, C.J. and M.H. Nguyen, *Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(9): p. 1284-92.
41. Arendrup, M.C., et al., *Breakpoints for antifungal agents: an update from EUCAST focussing on echinocandins against Candida spp. and triazoles against Aspergillus* ³ p. Drug Resist Updat, 2013. **16**(6): p. 81-95.
42. Pappas, P.G., et al., *Invasive candidiasis*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**: p. 18026.
43. Katragkou, A., et al., *Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017. **6**(suppl_1): p. S22-s31.
44. Robert, M.G., et al., *MALDI-TOF MS in a Medical Mycology Laboratory: On Stage and Backstage*. Microorganisms, 2021. **9**(6).
45. Meng, Y., et al., *Performance of a new Candida anti-mannan IgM and IgG assays in the diagnosis of candidemia*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2020. **62**: p. e25.
46. Giacobbe, D.R., et al., *Combined use of serum (1,3)- β -D-glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 176.
47. Martínez-Jiménez, M.C., et al., *Combination of Candida biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment*. J Antimicrob Chemother, 2016. **71**(9): p. 2679.
48. He, Z., X. Huo, and J. Piao, *Rapid preparation of Candida genomic DNA: combined* ³ *use of enzymatic digestion and thermal disruption*. AMB Express, 2023. **13**(1): p. 1.
49. Mylonakis, E., et al., *T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of* ⁵ *candidemia in whole blood: a clinical trial*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(6): p. 892-9.
50. Tissot, F., et al., *ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients*. Haematologica, 2017. **102**(3): p. 433-444.
51. Lamoth, F., *Novel Therapeutic Approaches to Invasive Candidiasis: Considerations for the Clinician*. Infect Drug Resist, 2023. **16**: p. 1087-1097.
52. Delsing, C.E., et al., *Interferon-gamma as adjunctive immunotherapy for invasive* ⁵ *fungal infections: a case series*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 166.
53. Pfaller, M.A. and D.J. Diekema, *Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem*. Clin Microbiol Rev, 2007. **20**(1): p. 133-63.
54. Yapar, N., *Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis*. Ther Clin Risk Manag, 2014. **10**: p. 95-105.
55. Pittet, D., et al., *Candida colonization and subsequent infections in critically ill* ⁴ *surgical patients*. Ann Surg, 1994. **220**(6): p. 751-8.
56. Leroy, O., et al., *Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006)*. Crit Care Med, 2009. **37**(5): p. 1612-8.
57. Dimopoulos, G., et al., *Candida albicans versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome*. Anesth ⁴ *nalg*, 2008. **106**(2): p. 523-9, table of contents.
58. Chow, J.K., et al., *Factors associated with candidemia caused by non-albicans Candida species versus Candida albicans in the intensive care unit*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(84) p. 1206-13.
59. Bouza, E. and P. Muñoz, *Epidemiology of candidemia in intensive care units*. Int J Antimicrob Agents, 2008. **32 Suppl 2**: p. S87-91.
60. Bassetti, M., et al., *Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007. **58**(3): p. 325-31.

61. Sahu, K.K., *Infectious disease in hematopoietic stem cell transplantation*. Ther Adv Infect Dis, 2021. **8**: p. 20499361211005600.
62. Schuster, M.G., et al., *Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Results From the Organ Transplant Infection Project, a Multicenter, Prospective, Cohort Study*. Open Forum Infect Dis, 2017. **4**(2): p. ofx050.
63. Sakellari, I., et al., *Candida is an emerging pathogen beyond the neutropenic period of allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Clin Transplant, 2017. **31**(4).
64. Bassetti, M., et al., *Invasive Candida Infections in Liver Transplant Recipients: Clinical Features and Risk Factors for Mortality*. Transplant Direct, 2017. **3**(5): p. e156.
65. Denning, D.W., *Global incidence and mortality of severe fungal disease*. Lancet Infect Dis, 2024.
66. Pfaller, M.A. and M. Castanheira, *Nosocomial Candidiasis: Antifungal Stewardship and the Importance of Rapid Diagnosis*. Med Mycol, 2016. **54**(1): p. 1-22.
67. Suleyman, G. and G.J. Alangaden, *Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention*. Infect Dis Clin North Am, 2016. **30**(4): p. 1023-1052.
68. Rafik, A., et al., *Epidemiology of nosocomial fungal infections in the National Center for Burns in Casablanca, Morocco*. Ann Burns Fire Disasters, 2016. **29**(2): p. 90-93.
69. Magill, S.S., et al., *Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections*. N Engl J Med, 2014. **370**(13): p. 1198-208.
70. Magill, S.S., et al., *Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals*. N Engl J Med, 2018. **379**(18): p. 1732-1744.
71. Tsay, S.V., et al., *Burden of Candidemia in the United States, 2017*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(9): p. e449-e453.
72. Pfaller, M., et al., *Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012. **74**(4): p. 323-31.
73. Calandra, T., et al., *Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy*. Crit Care, 2016. **20**(1): p. 125.
74. Bassetti, M., et al., *Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project*. Crit Care, 2019. **23**(1): p. 219.
75. Koehler, P., et al., *Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis*. Clin Microbiol Infect, 2019. **25**(10): p. 1200-1212.
76. Colombo, A.L., et al., *Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period*. Intensive Care Med, 2014. **40**(10): p. 1489-98.
77. Poissy, J., et al., *Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 109.
78. Zhang, A.Y., et al., *The Changing Epidemiology of Candidemia in the United States: Injection Drug Use as an Increasingly Common Risk Factor-Active Surveillance in Selected Sites, United States, 2014-2017*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(7): p. 1732-1737.
79. Antinori, S., et al., *Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia?* Autoimmun Rev, 2020. **19**(7): p. 102564.
80. Arastehfar, A., et al., *COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions?* J Fungi (Basel), 2020. **6**(4).

81. Giacobbe, D.R., et al., *Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19*. Eur J Clin Invest, 2020. **50**(10): p. e13319.
82. White, P.L., et al., *Reply to Rodriguez et al and Mastrangelo et al*. Clin Infect Dis, 2021. **73**(9): p. e2839-e2841.
83. Rodrigues, C.F., M.E. Rodrigues, and M. Henriques, *Candida sp. Infections in Patients with Diabetes Mellitus*. J Clin Med, 2019. **8**(1).
84. Mareković, I., et al., *Epidemiology of Candidemia: Three-Year Results from a Croatian Tertiary Care Hospital*. J Fungi (Basel), 2021. **7**(4).
85. Zhang, W., et al., *Epidemiology, species distribution, and predictive factors for mortality of candidemia in adult surgical patients*. BMC Infect Dis, 2020. **20**(1): p. 506.
86. Zhang, Z., et al., *Risk of invasive candidiasis with prolonged duration of ICU stay: a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open, 2020. **10**(7): p. e036452.
87. Gong, Y., et al., *Epidemiology and Mortality-Associated Factors of Invasive Fungal Disease in Elderly Patients: A 20-Year Retrospective Study from Southern China*. Infect Drug Resist, 2020. **13**: p. 711-723.
88. Lin, Y.L., et al., *Invasive Candidiasis in Hospitalized Patients with Major Burns*. J Pers Med, 2022. **12**(1).
89. Dupont, H., et al., *Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis?* Crit Care Med, 2003. **31**(3): p. 752-7.
90. Baronia, A.K., et al., *Invasive Candidiasis in Severe Acute Pancreatitis: Experience from a Tertiary Care Teaching Hospital*. Indian J Crit Care Med, 2017. **21**(1): p. 40-45.
91. Liu, F., et al., *Clinical Features, Strain Distribution, Antifungal Resistance and Prognosis of Patients with Non-albicans Candidemia: A Retrospective Observational Study*. Infect Drug Resist, 2021. **14**: p. 3233-3246.
92. Stojanovic, P., et al., *Surveillance and characterization of Candida bloodstream infections in a Serbian tertiary care hospital*. J Infect Dev Ctries, 2016. **10**(6): p. 643-56.
93. Barantsevich, N. and E. Barantsevich, *Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis*. Antibiotics (Basel), 2022. **11**(6).
94. Canela, H.M.S., et al., *Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of Candida spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil*. Mycoses, 2018. **61**(1): p. 11-21.
95. Bassetti, M., et al., *EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group*. Clin Infect Dis, 2021. **72**(Suppl 2): p. S121-s127.
96. Tan, L.R., et al. *Candida glabrata Sepsis in an Immunocompetent Individual: A Case Report*. 2017.
97. Pfaller, M.A., et al., *Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida Species From 1997-2016*. Open Forum Infect Dis, 2019. **6**(Suppl 1): p. S79-s94.
98. Bader, M.S., et al., *Candidemia in patients with diabetes mellitus: epidemiology and predictors of mortality*. Scand J Infect Dis, 2004. **36**(11-12): p. 860-4.
99. Malani, A.N., et al., *Is age a risk factor for Candida glabrata colonisation?* Mycoses, 2011. **54**(6): p. 531-7.
100. Hassan, Y., S.Y. Chew, and L.T.L. Than, *Candida glabrata: Pathogenicity and Resistance Mechanisms for Adaptation and Survival*. J Fungi (Basel), 2021. **7**(8).
101. Mohd Sazilly Lim, S., M. Sinnollareddy, and F.B. Sime, *Challenges in Antifungal Therapy in Diabetes Mellitus*. J Clin Med, 2020. **9**(9).

102. Zhang, L., et al., *Surveillance of antifungal susceptibilities in clinical isolates of Candida species at 36 hospitals in China from 2009 to 2013*. Int J Infect Dis, 2015. **33**: p. 1-4.
103. Naicker, S.D., et al., *Epidemiology and susceptibility of Nakaseomyces (formerly Candida) glabrata bloodstream isolates from hospitalised adults in South Africa*. Med Mycol, 2023. **61**(5).
104. Kaan, Ö., et al., *Molecular epidemiology, antifungal susceptibility and virulence factors of Candida glabrata complex strains in Kayseri/Turkey*. Microb Pathog, 2021. **154**: p. 104870.
105. Abass, E., et al., *Incidence of ICU-Acquired Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Cairo, Egypt*. Egyptian Journal of Microbiology, 2019. **54**(1): p. 55-61.
106. Reda, N.M., et al., *Prevalence and species distribution of Candida bloodstream infection in children and adults in two teaching university hospitals in Egypt: first report of Candida kefyr*. Infection, 2023. **51**(2): p. 389-395.
107. Riedelberger, M., et al., *Type I Interferons Ameliorate Zinc Intoxication of Candida glabrata by Macrophages and Promote Fungal Immune Evasion*. iScience, 2020. **23**(5): p. 101121.
108. Frias-De-León, M.G., et al., *Candida glabrata Antifungal Resistance and Virulence Factors, a Perfect Pathogenic Combination*. Pharmaceutics, 2021. **13**(10).
109. Shantal, C.N., et al., *Candida glabrata is a successful pathogen: An artist manipulating the immune response*. Microbiol Res, 2022. **260**: p. 127038.
110. Bestepe Dursun, Z., et al., *Risk factors and lethality associated with Candidemia in severe COVID-19 patients*. Curr Med Mycol, 2022. **8**(1): p. 32-38.
111. Barchiesi, F., et al., *Candidemia in the elderly: What does it change?* PLoS One, 2017. **12**(5): p. e0176576.
112. Li, W.S., et al., *The Impact of Biofilm Formation on the Persistence of Candidemia*. Front Microbiol, 2018. **9**: p. 1196.
113. Khatib, R., et al., *Current trends in candidemia and species distribution among adults: Candida glabrata surpasses C. albicans in diabetic patients and abdominal sources*. Mycoses, 2016. **59**(12): p. 781-786.
114. Corzo-Leon, D.E., et al., *Surveillance of Candida spp bloodstream infections: epidemiological trends and risk factors of death in two Mexican tertiary care hospitals*. PLoS One, 2014. **9**(5): p. e97325.
115. Wu, Z., et al., *Candidemia: incidence rates, type of species, and risk factors at a tertiary care academic hospital in China*. Int J Infect Dis, 2014. **22**: p. 4-8.
116. Kermani, F., et al., *Antifungal Resistance of Clinical Candida albicans Isolates in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Iran J Public Health, 2023. **52**(2): p. 290-305.
117. Koh, A.Y., et al., *Mucosal damage and neutropenia are required for Candida albicans dissemination*. PLoS Pathog, 2008. **4**(2): p. e35.
118. Shields, B.E., et al., *Angioinvasive fungal infections impacting the skin: Background, epidemiology, and clinical presentation*. J Am Acad Dermatol, 2019. **80**(4): p. 869-880.e5.
119. Freifeld, A.G., et al., *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(4): p. e56-93.
120. Pappas, P.G., et al., *Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2016. **62**(4): p. e1-50.

121. Chakraborti, A., et al., *A Prospective Study of Fungal Colonization and Invasive Fungal Disease in Long-Term Mechanically Ventilated Patients in a Respiratory Intensive Care Unit*. Indian J Crit Care Med, 2018. **22**(8): p. 597-601.
122. Futier, E., et al., *Mechanical ventilation in abdominal surgery*. Ann Fr Anesth Reanim, 2014. **33**(7-8): p. 474-5.
123. Marley, R.A. and K. Simon, *Lung-Protective Ventilation*. Annu Rev Nurs Res, 2017. **35**(1): p. 37-53.
124. Gupta, A., A. Gupta, and A. Varma, *Candida glabrata candidemia: An emerging threat in critically ill patients*. Indian J Crit Care Med, 2015. **19**(3): p. 151-4.
125. Crump, J.A. and P.J. Collignon, *Intravascular catheter-associated infections*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000. **19**(1): p. 1-8.
126. Weinberger, M., et al., *Characteristics of candidaemia with Candida-albicans compared with non-albicans Candida species and predictors of mortality*. J Hosp Infect, 2005. **61**(2): p. 146-54.
127. Ferreira, A.V., et al., *Candida albicans and non-C. albicans Candida species: comparison of biofilm production and metabolic activity in biofilms, and putative virulence properties of isolates from hospital environments and infections*. Mycopathologia, 2013. **175**(3-4): p. 265-72.
128. Ramage, G. and C. Williams, *The clinical importance of fungal biofilms*. Adv Appl Microbiol, 2013. **84**: p. 27-83.
129. Lorente, L., *Antimicrobial-impregnated catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infections*. World J Crit Care Med, 2016. **5**(2): p. 137-42.
130. Janum, S. and A. Afshari, *Central venous catheter (CVC) removal for patients of all ages with candidaemia*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **7**(7): p. Cd011195.
131. Nagar, T., et al., *S2463 Immunosuppression in Chronic Total Parenteral Nutrition Patient Causing Invasive Pulmonary Candidiasis*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2022. **117**(10S).
132. Luzzati, R., et al., *Peripheral and total parenteral nutrition as the strongest risk factors for nosocomial candidemia in elderly patients: a matched case-control study*. Mycoses, 2013. **56**(6): p. 664-71.
133. Swindell, K., et al., *Parenteral lipid emulsion induces germination of Candida albicans and increases biofilm formation on medical catheter surfaces*. J Infect Dis, 2009. **200**(3): p. 473-80.
134. Thomas-Rüddel, D.O., et al., *Risk Factors for Invasive Candida Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis*. Chest, 2022. **161**(2): p. 345-355.
135. Guinan, J., et al., *Antibiotic-induced decreases in the levels of microbial-derived short-chain fatty acids correlate with increased gastrointestinal colonization of Candida albicans*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 8872.
136. Jensen, J.U., et al., *Invasive Candida infections and the harm from antibacterial drugs in critically ill patients: data from a randomized, controlled trial to determine the role of ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam, meropenem, and cefuroxime*. Crit Care Med, 2015. **43**(3): p. 594-602.
137. Dudoignon, E., et al., *Outcome and potentially modifiable risk factors for candidemia in critically ill burns patients: A matched cohort study*. Mycoses, 2019. **62**(3): p. 237-246.
138. Cole, G.T., A.A. Halawa, and E.J. Anaissie, *The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside*. Clin Infect Dis, 1996. **22 Suppl 2**: p. S73-88.
139. Bassetti, M., et al., *Risk Factors for Intra-Abdominal Candidiasis in Intensive Care Units: Results from EUCANDICU Study*. Infect Dis Ther, 2022. **11**(2): p. 827-840.

140. Pieralli, F., et al., *Clinical characteristics, management and outcome of patients with invasive candidiasis hospitalized in Internal Medicine Units: findings from a registry* by the Italian Scientific Society FADOI. *Infection*, 2021. **49**(2): p. 277-285.
141. Teoh, F. and N. Pavelka, *How Chemotherapy Increases the Risk of Systemic Candidiasis in Cancer Patients: Current Paradigm and Future Directions*. *Pathogens*, 2016. **5**(1).
142. Li, J., et al., *Prediction of Prognostic Risk Factors in Patients with Invasive Candidiasis and Cancer: A Single-Centre Retrospective Study*. *Biomed Res Int*, 2022. **2022**: p. 7896218.

СКРАЋЕНИЦЕ:

APACHE II – класификација степена тежине болести

AIDS – синдром стечене имунодефицијенције

CVK – централни венски катетер

C-RBSI – инфекције крви повезане са употребом катетера

CRI – инфекције повезане са употребом катетера

CHSS – хлорхексидин сребро сулфадиазин

SAGTA – индиректни имунофлуоресцентни тест за детекцију специфичних антитела против антигена ћелијског зида *Candida albicans*

CNS – централни нервни систем

DM – дијабетес мелитус

ECIL-6 – европска конференција о инфекцијама код леукемије

EORTIC – европска организација за испитивање и третман канцера

ELT – терапија блокадом етанолом у превенцији и лечењу инфекција крви повезане са применом катетера

GAFFI – глобални акциони фонд за гљивичне инфекције

FDA – Америчка администрација за храну и лекове

HIV – вирус хумане имунодефицијенције

HT – хемиотерапија

IL-6 – интерлеукин 6

IA – инвазивна аспергилоза

IFI-I – тип интерферона 1

IK – инвазивна кандидијаза

IGI – инвазивна гљивична инфекција

JIL – јединица интензивне неге

JAK1 – јанус киназа 1

MV – механичка вентилација

MALDI-TOF-MS-Matrix – матрицом потпомогнута ласерска десорпција/јонизација

PCR – реакција ланчаног умножавања

SARS Cov-2 – тешки акутни респираторни синдром коронавирус 2

SOT – трансплатација солидних органа

TPN – тотална парентерална исхрана

ТМХЋ – трансплатација матичних ћелија хематопоезе

RT – радиотерапија

БИОГРАФИЈА

Др Светлана Поповић је рођена 24. јуна 1968. године у Постојни. Звање доктора медицине је стекла 1998. године на Медицинском факултету у Београду. 2005.године стиче звање специјалисте за инфективне и тропске болести на Војномедицинској академији, Универзитет одбране у Београду. Од 2008. године је стално запослена као лекар специјалиста инфектолог на Клиници за инфективне и тропске болести на Војномедицинској академији. 2012. године уписује докторске академске студије ,на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за изборно подручје клиничка и експериментална фармакологија. Асистент је на предмету инфективне и тропске болести, Медицинског факултета, Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду. Објавила је 4 рада у међународном часопису (M23), 3 рада у водећем часопису од националног значаја (M51), 1 рад у истакнутом националном часопису (M52), 6 саопштења са скупа међународног значаја штампаних у изводу (M34), као и 3 саопштења са скупа националног значаја штампано у изводу (M64).

Списак радова др Светлана Поповић

1. **Popović S, Begovic-Kupresanin V (The authors contributed equally to this work).** Factors' analysis associated with adverse outcome of the treatment of patients with invasive candidiasis. | Online First October 2, 2023 | *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2023DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH230804087P> **(M23) IF 0,2**
2. **Popović S, Begović-Kuprešanin V, Vešović N.** Human dirofilariasis. *Srp Arh Celok Lek.* 2019 Sep-Oct; 147 (9-10):612-614. Online 2406-0895. *Srp. Arh. Celok. Lek.*, 2019, DOI 10.2298/SARH190121092P **(M23) IF 0.142**
3. Begović Kuprešanin V, Milanović M, Mikić D, **Popović S**, Hristović D, Rajić Dimitrijević R, Takić Radovanović T. The influence of early antibiotic therapy on the clinical manifestation in patients with early lyme disease. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2017, Online First October 27, 2017.DOI.<https://doi.org/10.2298/SARH171002190B> ISSN Online 2406-0895; *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2018, vol. 146, br. 9-10, str. 516-523 doi:10.2298/SARH171002190B **(M23) IF 0,299**

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

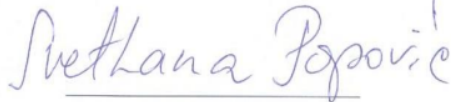
**АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА УДРУЖЕНИХ СА НЕПОВОЉНИМ
ИСХОДИМА ЛЕЧЕЊА КОД ИНВАЗИВНЕ КАНДИДИЈАЗЕ**

представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Београду, 13.03.2024 године,



потпис аутора

Образац 2.

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:
**АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА УДРУЖЕНИХ СА НЕПОВОЉНИМ ИСХОДИМА ЛЕЧЕЊА КОД
ИНВАЗИВНЕ КАНДИДИЈАZE**
истоветне.

У Београду, 13.03.2024 године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја **СВЕТЛАНА ПОПОВИЋ**

дозвољавам

☒

не

☐

дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА УДРУЖЕНИХ СА НЕПОВОЉНИМ ИСХОДИМА ЛЕЧЕЊА КОД ИНВАЗИВНЕ КАНДИДИЈАЗЕ

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

☒

не

☐

дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- ☒ 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Београду, 13.03.2024 године,

Svetlana Popović

потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА УДРУЖЕНИХ СА НЕПОВОЉНИМ ИСХОДИМА ЛЕЧЕЊА КОД ИНВАЗИВНЕ КАНДИДИЈАЗЕ

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.srpskiarhiv.rs Internet	623 words — 3%
2	nardus.mpn.gov.rs Internet	315 words — 1%
3	ses.library.usyd.edu.au Internet	141 words — 1%
4	pepite-depot.univ-lille.fr Internet	137 words — 1%
5	opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de Internet	123 words — 1%

EXCLUDE QUOTES OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE SOURCES < 1%
EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS